

**Synthese von Gnaphaliin, Ranupenin und
anderen im Ring A vollsubstituierten
Flavonen**

Gerhard Maurer

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553801_0008

Synthese von Gnaphaliin, Ranupenin und anderen
im Ring A vollsubstituierten Flavonen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Gerhard Maurer
aus
Ulm / Donau

Dezember 1970



Berichterstatter: Professor Dr. H. W a g n e r

Tag der mündlichen Prüfung: 13.1.1971

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. E I N L E I T U N G	1
B. A L L G E M E I N E R T E I L	2
I. Synthese von 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetra- methoxy-flavon	2
II. Synthese und Strukturbeweis von 5,7-Dihydroxy- 3,8-dimethoxy-flavon (Gnaphaliin) und 5-Hydroxy- 3,7,8-trimethoxy-flavon	8
a) Synthese von 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy- flavon	8
b) Synthese von 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy- flavon	11
c) Synthese von 5,7-Dihydroxy-3,8-dimethoxy- flavon (Gnaphaliin)	14
d) Synthese von 5,8-Dihydroxy-3,7-dimethoxy- flavon (Achyrolin)	16
KMR-Spektren von 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy- flavon, 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavon, Gnaphaliin, Achyrolin	18
III. Synthese und Strukturbeweis von 3,3',4',5,8- pentahydroxy-7-methoxy-flavon (Ranupenin)	20
a) Synthese von 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'- methoxy-flavon (4'-Methyl-gossypetin)	21
b) Synthese von 3,3',4',5,8-Pentahydroxy-7- methoxy-flavon (Ranupenin)	24
IV. Synthese von 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetra- methoxy-flavon	31
V. Synthese und Strukturbeweis von 5,7-Dihydroxy- 3,3',4',6-tetramethoxy-flavon	38
C. E X P E R I M E N T E L L E R T E I L	42
I. Allgemeine Untersuchungen	42
1. Chromatographie	42
2. Physikalische Untersuchungen	43
3. Chemische Verfahren	44

II. Synthese von 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetra- methoxy-flavon	45
III. Synthese von 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon, 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavon, 5,7-Di- hydroxy-3,8-dimethoxy-flavon und 5,8-Dihydroxy- 3,7-dimethoxy-flavon	53
IV. Synthese von 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'-meth- oxy-flavon und 3,3',4',5,8-Pentahydroxy-7- methoxy-flavon	62
V. Synthese von 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetra- methoxy-flavon	70
VI. Synthese von 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetra- methoxy-flavon	73
D. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	75

A. E I N L E I T U N G

In den letzten Jahren sind von verschiedenen Laboratorien einige in der Natur bisher unbekannte Flavonoide isoliert worden, die im Ring A vollmethyliert bzw. im Seitenphenyl unsubstituiert sind und deren Synthese noch ausstand.

Strukturell interessante Vertreter dieser Reihe sind das 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavon aus *Citrus reticulata* Blanco (Cleopatra Mandarin), das 5,7-Dihydroxy-3,8-dimethoxy-flavon (Gnaphaliin) aus *Gnaphalium obtusifolium* und seine Isomeren, das 7-Methyl-gossypetin (Ranuncenin) aus verschiedenen *Ranunculus*-Arten, das 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavon aus *Ambrosia grayi* NELSON und das 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetramethoxy-flavon aus *Bahia oppositifolia* (Nutt.).

Da diese Flavonole wegen ihrer ungewöhnlichen Substitution nach den üblichen Methoden nur auf kompliziertem Wege darstellbar gewesen wären, sollte im Rahmen dieser Arbeit ein allgemein anwendbares, verkürztes Syntheseverfahren ausgearbeitet und dabei gleichzeitig die Struktur dieser Flavonole bewiesen werden.

B. ALLGEMEINER TEIL

I. Synthese von 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavon

Im Jahre 1967 isolierten PINKAS, LAVIE und CHORIN¹⁾ aus den Blättern von *Citrus reticulata* Blanco (Cleopatra Mandarin) ein bisher noch nicht bekanntes Flavon, das sie durch Methylierung, Alkaliabbau und KMR-Spektroskopie als 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavon identifizierten.

Daneben fanden sie die bekannten, im Ring A vollsubstituierten Flavone Nobiletin, ein 3',4',5,6,7,8-Hexamethoxy-flavon, Tangeritin, ein 4',5,6,7,8-Pentamethoxy-flavon und 4',5-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxy-flavon. Alle genannten Verbindungen erwiesen sich gegen eine durch den Pilz *Deuterophoma tracheiphila* Petri verursachte Citrus-Krankheit (Mal-secco) als wirksam.

Synthese und Strukturbeweis des isolierten 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavons standen noch aus.

Wir wählten einen Syntheseweg, den FARKAS, NOGRADI und ZUBOVICS²⁾ im Jahre 1966 bei der Synthese des Sudachitins, ein 4',5,7-Trihydroxy-3',6,8-trimethoxy-flavon, beschritten hatten: Acylierung³⁾ eines Acetophenons mit Säurechlorid, BAKER- VENKATARAMAN-Transformation⁴⁾⁵⁾ zum Diketon und Ringschluß zum Flavon. Den Ringschluß⁶⁾ führten wir in Eisessig und wasserfreiem Natriumacetat durch, wobei wir gegenüber der herkömmlichen Äthanol-Schwefelsäure-Methode eine um 15% bessere Ausbeute erzielten.

Die Synthese wurde im einzelnen wie folgt durchgeführt:

Analog der Arbeitsvorschrift von BAKER⁷⁾ methylierten wir Pyrogallol zum 1,2,3-Trimethoxy-benzol (I), oxydierten dieses mit Salpetersäure zum 2,6-Dimethoxy-1,4-benzochinon⁸⁾ (II), reduzierten mit Natriumdithionit zum 2,6-Dimethoxy-1,4-hydrochinon⁹⁾ (III) und erhielten durch Methylieren das 1,2,3,5-Tetramethoxy-benzol (IV). Die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von IV mit Acetylchlorid führte zum 2-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-acetophenon (V). Durch anschließende Persulfatoxydation nach ELBS¹⁰⁻¹³⁾ wurde das 2,5-Dihydroxy-3,4,6-trimethoxy-acetophenon (VI) und durch nachfolgende Methylierung das 2-Hydroxy-3,4,5,6-tetramethoxy-acetophenon¹⁴⁾¹⁵⁾ (VII) erhalten. VII wurde mit dem Chlorid¹⁶⁾ der 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäure zum 2,3,4,5-Tetramethoxy-6-(3-methoxy-4-benzyloxy)benzoyloxy-acetophenon (VIII) acyliert³⁾ und nach BAKER-VENKATARAMAN⁴⁾⁵⁾ zum 1(2-Hydroxy-3,4,5,6-tetra-methoxy)phenyl-3(3-methoxy-4-benzyloxy)phenyl-propan-dion (IX) umgelagert. Durch Ring-schluß⁶⁾ in Eisessig und wasserfreiem Natriumacetat entstand das 3',5,6,7,8-Pentamethoxy-4'-benzyloxy-flavon (X). Durch katalytische Hydrierung erhielten wir 4-Hydroxy-3',5,6,7,8-pentamethoxy-flavon (XI) und durch partielle Entmethylierung¹⁷⁾ mit Aluminiumchlorid in Äther 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavon (XII).

Der Schmelzpunkt des synthetisierten Flavons lag bei 164 - 165⁰, der des isolierten laut Literatur bei 192⁰.

Daß dem synth. wie dem natürl. Flavon der 5,6,7,8,3',4'-Substitutionstyp zugrunde liegt, wurde durch Vollmethylierung zum Naturstoff Nobiletin¹⁴⁾¹⁸⁾ (XIII), Schmp. 136 - 138⁰, gesichert.

Die Struktur des synth. 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavons wurde durch KMR-Spektroskopie bestätigt. Ein Vergleich des in der Literatur für das Flavon an-

gegebenen KMR-Spektrums mit dem der synth. Verbindung zeigte Unterschiede in der Lage der Signale für das H-3-Proton und für die Protonen der Methoxylgruppen (Tabelle 1).

T a b e l l e 1

Zuordnung	H-2', H-6'	H-5'	H-3	OH-4'	-OCH ₃	OH-5
isol.Subst. δ in ppm			6.63		4.09- 4.2	12.5
synth.Subst. δ in ppm	7.42- 7.6	6.92- 7.1	6.59	6.31	3.98- 4.11	12.5

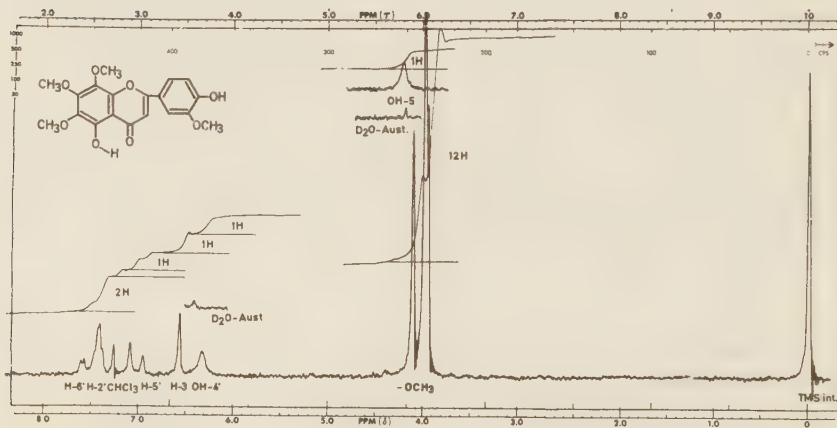


Abb. 1

KMR-Spektrum von synth. 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxyflavon

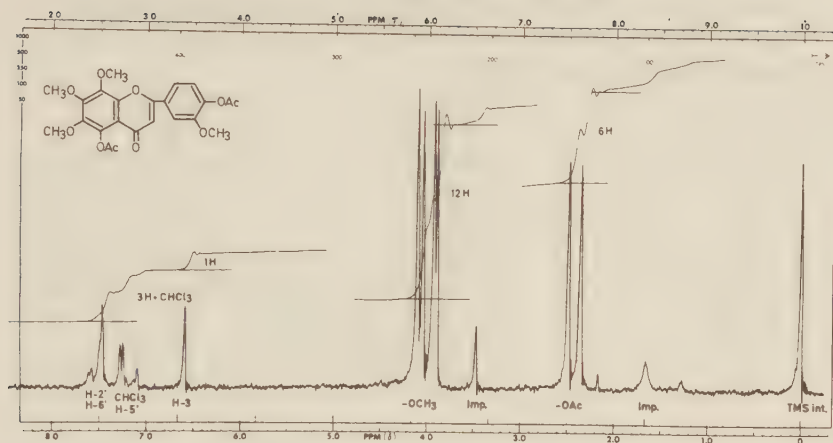


Abb. 2

KMR-Spektrum von synth. 3',6,7,8-Tetramethoxy-4',5-diacetoxyflavon

Die UV-Spektren stimmen praktisch überein:

T a b e l l e 2

Lösungs- mittel	isol. Subst. m μ (log ϵ)	synth. Subst. m μ (log ϵ)
Äthanol p.a.	255 (4.187)	255 (4.191)
	280 (4.255)	280 (4.256)
	341 (4.318)	345 (4.368)

Auch der von CHORIN¹⁾ angegebene Anfärbetest mit Jod/Natriumbikarbonat nach Kieselgel-Dünnschichtchromatographie war positiv: Die in Benzol/Methanol/Eisessig (90:16:8) entwickelte Platte wurde in eine Jodkammer gegeben und anschließend nach gutem Trocknen mit einer 2%igen Natriumbikarbonatlösung besprüht. Nobiletin und Tangeritin erschienen als dunkelblaue

Flecke. Das synth. 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavon zeigte, wie für das isolierte Flavon beschrieben, eine schwach braune Farbe.

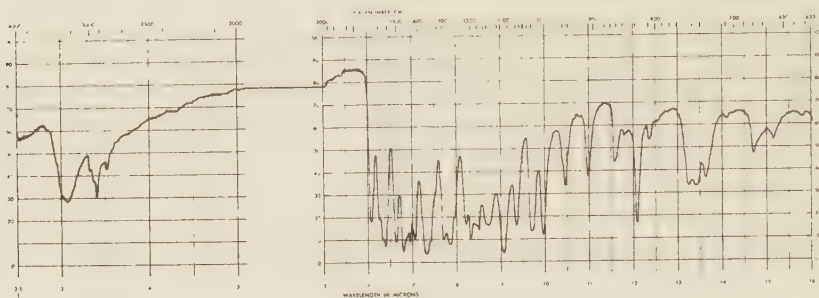


Abb. 3

IR-Spektrum von 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavon

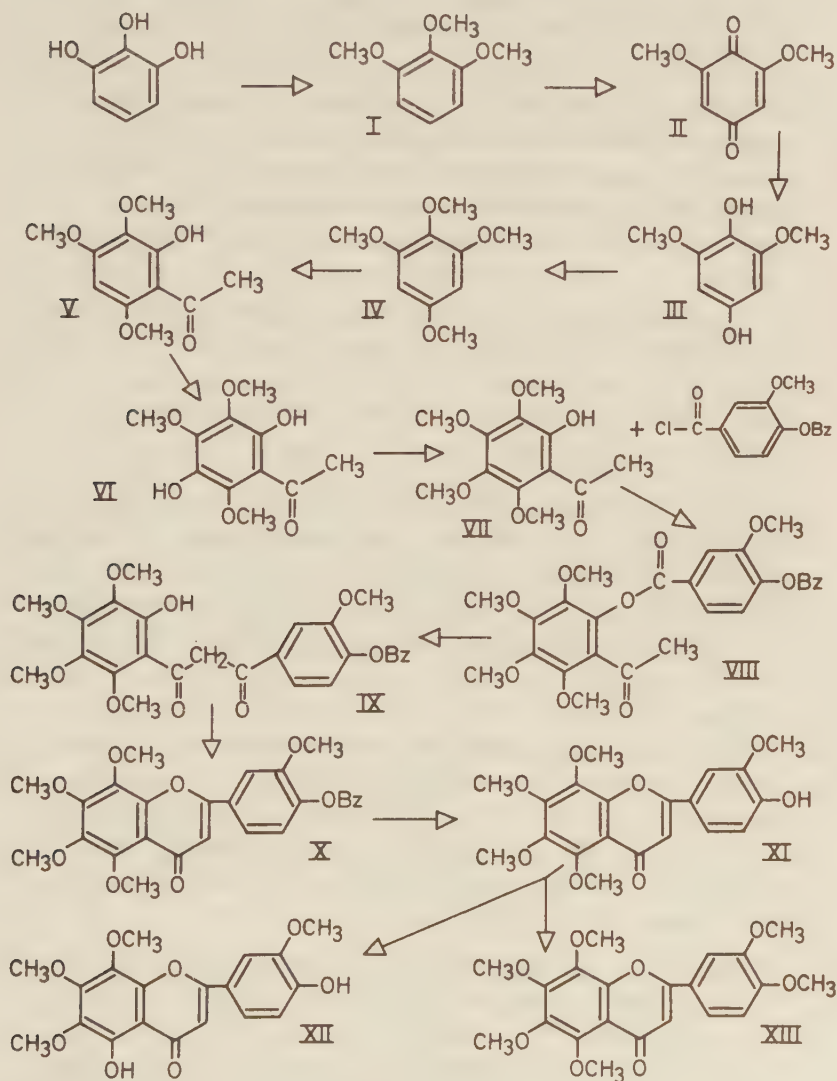
Weitere chromatographische und physikalische Untersuchungen und Vergleiche mußten unterbleiben, da keine Probe des natürl. Flavons zu erhalten war.

Schmelzpunkt und KMR-Spektrum sprechen aber gegen eine Identität der beiden Substanzen.

Da nach den KMR-Daten im natürl. Flavon das C-5-Hydroxyl mit Sicherheit frei ist, an dem Vorliegen von 5 Methoxylgruppen nicht zu zweifeln ist, nach den UV-Verschiebungsspektren ein freies C-7-Hydroxyl und eine o-Dihydroxygruppierung im Seitenphenyl ausscheiden und auch der Gossypeton-Test⁴¹⁾ negativ ausfällt, wäre denkbar, daß ein 3',5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavon vorliegt. Diese Struktur steht aber im Widerspruch zu der von den Autoren nach dem Alkaliabbau erhaltenen Vanillinsäure, die sie als 3-Methoxy-4-äthoxy-benzoesäure-methylester gaschromatographisch nachgewiesen haben.

Eine endgültige Klärung der Struktur ist somit nur durch eine Nachisolierung des Flavons möglich.

Synthese von 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavon



II. Synthese und Strukturbeweis von 5,7-Dihydroxy-3,8-dimethoxy-flavon (Gnaphaliin) und 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon

HÄNSEL und OHLENDORF¹⁹⁾ isolierten im Jahre 1968 aus *Gnaphalium obtusifolium* L. zwei bisher noch nicht bekannte Flavone. Durch Methylierung, Acetylierung, Alkaliabbau und KMR-Spektroskopie identifizierten sie das eine Flavon der Summenformel $C_{17}H_{14}O_6$ (Gnaphaliin) als ein 3, 5 - D i h y d r o x y - 7 , 8 - d i - m e t h o x y - f l a v o n und die zweite Verbindung der Summenformel $C_{18}H_{16}O_6$ als ein 5 - H y d r o x y - 3 , 7 , 8 - t r i m e t h o x y - f l a v o n . Der aus Gnaphaliin erhaltene Monomethyläther stimmte in allen Daten mit der zweiten Verbindung überein.

In der Natur sind Flavone mit unsubstituiertem Seitenphenyl nur in geringer Zahl gefunden worden. Wir kennen bisher u.a. das Primetin, ein 5,8-Dihydroxy-flavon aus *Primula modesta*, das Chrysin, ein 5,7-Dihydroxy-flavon, das in verschiedenen Pflanzenarten vorkommt, das Baicalin, ein 5,6,7-Trihydroxy-flavon aus *Scutellaria baicalensis*, das Oroxylin, ein 5,7-Dihydroxy-6-methoxy-flavon aus *Oroxylum indicum*, das Wogonin, ein 5,7-Dihydroxy-8-methoxy-flavon aus *Scutellaria baicalensis*, das Galangin, ein 3,5,7-Trihydroxy-flavon aus *Alpinia officinarum* und Izalpinin, ein 3,5-Dihydroxy-7-methoxy-flavon aus *Alpinia japonica*. Diese Flavone sind bereits alle synthetisiert worden.

a) Synthese von 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon (XVII)

Zur Synthese von XVII bedienten wir uns der von KALFF und ROBINSON²⁰⁾ im Jahre 1925 bei der Synthese von 3-Methyl-galangin angewandten Methode und der von RAO und SESHADRI²¹⁾ zur Darstellung einiger 5,8-Hy-

droxyl-substituierter Flavone beschriebenen Persulfatoxydation nach ELBS.

2,4,6-Trihydroxy- ω -methoxy-acetophenon²²⁾ (XIV) wurde mit Benzoessäureanhydrid nach einem von KUHN und LÖW²³⁾ modifizierten ALLAN-ROBINSON-Verfahren²⁴⁾ zum 5,7-Dihydroxy-3-methoxy-flavon²⁰⁾ (XV) kondensiert. Persulfatoxydation nach ELBS¹⁰⁻¹³⁾ lieferte das 5,7,8-Trihydroxy-3-methoxy-flavon²¹⁾ (XVI) und nachfolgende partielle Methylierung in C-7- und C-8-Stellung das 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon (XVII) vom Schmelzpunkt 177 - 178°.

Ein Vergleich der physikalischen und chemischen Daten von XVII mit denen des isolierten Flavons (Schmp. 177 - 178°). zeigte völlig Übereinstimmung. Der Mischschmelzpunkt war ohne Depression.

Nach einer Privatmitteilung von Prof. HÄNSEL (Berlin)²⁵⁾ wurde diese Verbindung in seinem Laboratorium auf einem ähnlichen Wege dargestellt. Zum Unterschied von unserem Aufbauschema wurde dort zuerst die Verbindung XV partiell in C-7-Stellung methyliert, dann die Persulfatoxydation durchgeführt und anschließend das 5,8-Dihydroxy-3,7-dimethoxy-flavon noch in C-8-Stellung methyliert. Die Gesamtausbeute betrug 18% d.Th., während die entsprechenden Stufen unserer Synthese eine Ausbeute von 32% d.Th. ergaben.

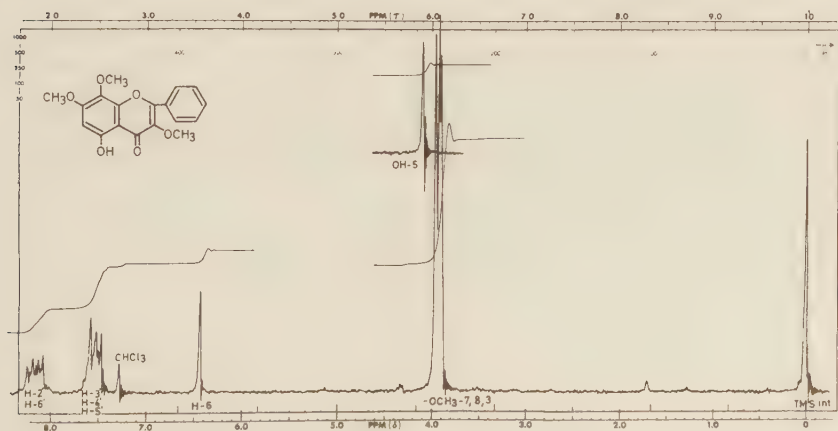


Abb. 4

KMR-Spektrum von synth. 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon

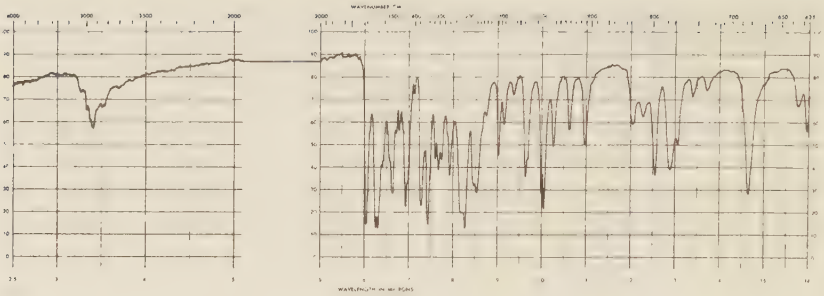


Abb. 5

IR-Spektrum von isol. 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon

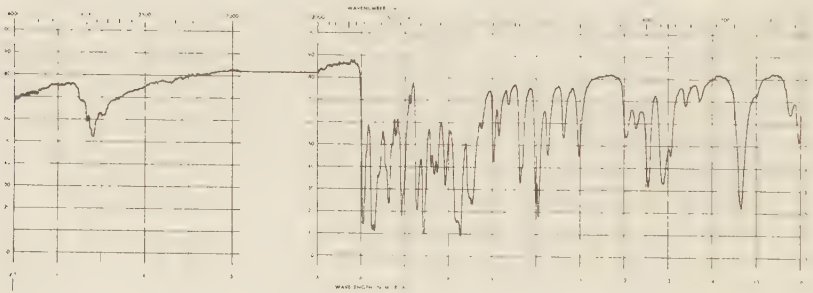


Abb. 6

IR-Spektrum von synth. 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon

b) Synthese von 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavon (XVIII)

Es war naheliegend, bei der Synthese von XVIII von dem zuvor synthetisierten 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon (XVII) auszugehen. Da aber KRISHNAMURTI und Mitarb.²⁶⁾ im Rahmen ihrer Synthese des Prudomestin (3,5,7-Trihydroxy-8-methoxy-flavon) festgestellt hatten, daß eine partielle Entmethylierung einer C-3-Methoxygruppe bei gleichzeitig freiem C-5-Hydroxyl bzw. in umgekehrter Anordnung mit Aluminiumchlorid weder in Äther noch in Acetonitril möglich ist, versuchten wir XVIII durch partielle Methylierung von 3,5,7,8-Tetrahydroxy-flavon in C-7- und C-8-Stellung zu erhalten. Diese Ausgangsverbindung hierzu erhielten wir durch vollständiges Entmethylieren von 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon mit Pyridinhydrobromid. Bei der Methylierung wurde wohl primär das C-7-Hydroxyl erfaßt, doch wurden gleichzeitig die C-8 und C-3-Hydroxylgruppen mitmethyliert. Auch Methylierungsversuche mit der Acetatverbindung 3,5,7,8-Tetraacetoxy-flavon nach der Methode von JURD²⁷⁾²⁸⁾ brachten nicht das gewünschte Ergebnis.

Als weitere Lösung bot sich in Anlehnung an die oben erwähnte Prudomestin-Synthese von KRISHNAMURTI und Mitarb.²⁶⁾ folgender Darstellungsweg an: Kondensation des 2-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-acetophenons mit Benzaldehyd zum 2'-Hydroxy-3',4',6'-trimethoxy-chalkon, oxydativer Ringschluß nach der Methode von ALGAR-FLYNN²⁹⁾ und OYAMADA³⁰⁾³¹⁾ zum 3-Hydroxy-5,7,8-trimethoxy-flavon, Benzylie- rung in C-3-Stellung, Oxydation mit Salpetersäure zum Chinon, Reduktion zum 5,8-Dihydroxy-7-methoxy-3-benzyl- oxy-flavon, Methylierung des C-8-Hydroxyls und Entbenzy- lierung zum 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavon.

Da uns dieser Weg zu langwierig erschien, versuchten wir doch ein partielles Entmethylierungsverfahren für die C-3-Methoxygruppe des 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxyflavons (XVII) auszuarbeiten. Wir erhielten, wenn wir XVII 90 Minuten mit Aluminiumchlorid in Benzol behandelten, ein Gemisch von 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxyflavon und 3,5,8-trihydroxy-7-methoxyflavon. Wegen der unterschiedlichen Acidität ihrer phenolischen OH-Gruppen konnten diese beiden Verbindungen leicht getrennt werden. Die Abtrennung von 3,5,8-Trihydroxy-7-methoxyflavon gelang durch Ausschütteln der Ätherphase mit 10%iger Natriumbikarbonatlösung. Die Ätherphase lieferte 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxyflavon (XVIII) vom Schmelzpunkt $204 - 205^{\circ}$ nach Umkristallisation aus Äthanol-Chloroform.

Der Schmelzpunkt des natürlichen Flavons lag bei $174 - 175^{\circ}$. Eine vergleichende DC-Untersuchung auf Kieselgel im System Benzol/Pyridin/Ameisensäure (72:18:10) zeigte deutliche R_f -Unterschiede: Synth. Flavon $R_f = 0.95$, natürl. Flavon $R_f = 0.86$.

Deutlich verschieden erwiesen sich auch die UV-Absorptionsspektren:

T a b e l l e 3

Lösungs- mittel		isol. Subst. $m\mu$ ($\log \epsilon$)	synth. Subst. $m\mu$ ($\log \epsilon$)
Methanol	II	274 (4.464)	272 (4.391)
p.a.	I	355 (3.842)	374 (4.077)
Methanol + NaOCOCH ₃	II I	283 375	271 378

*) eigene Messung

Entgegen der Literaturangabe¹⁹⁾ (keine Verschiebung) zeigte das uns von Prof. Hänsel übersandte Gnaphaliin für die Bande II eine UV-Natriumacetat-Verschiebung um 9 m μ .

Auch die KMR- und IR-Spektren unterschieden sich.

Die beiden Verbindungen sind somit nicht identisch.

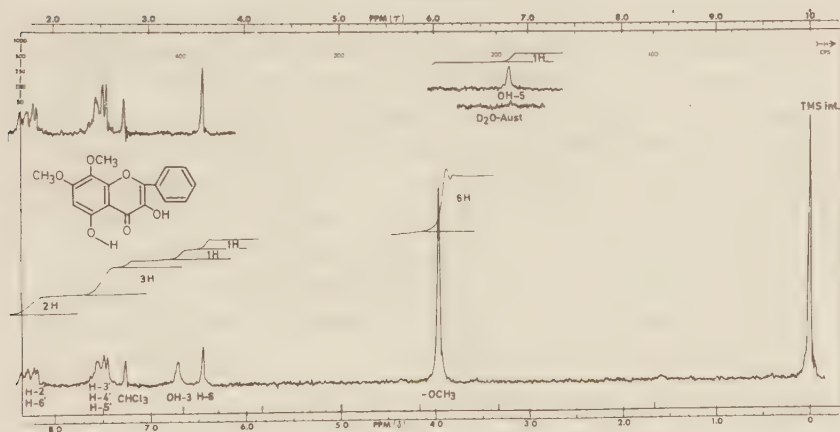


Abb. 7

KMR-Spektrum von 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavon

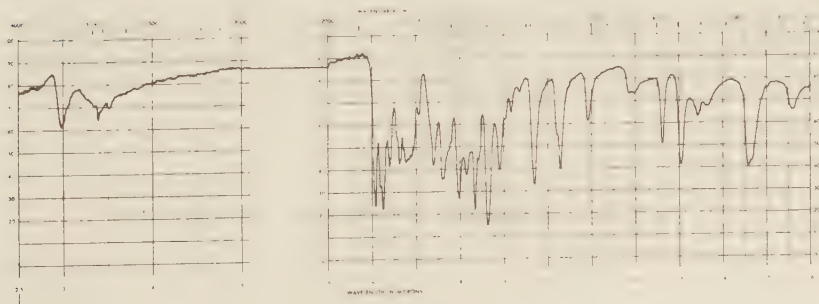


Abb. 8

IR-Spektrum von 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavon

Da das isol. Gnaphaliin laut KMR-Spektrum zwei Methoxygruppen enthält und sich zum 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxyflavon (XVII) methylieren läßt, ist an der Richtigkeit des 3,5,7,8-Substitutionstyps nicht zu zweifeln.

Die Tatsache, daß Gnaphaliin eine deutliche UV-Natriumacetat-Verschiebung zeigt und mit verd. Salpetersäure nicht zum Chinon oxydiert werden kann, spricht für

5, 7 - D i h y d r o x y - 3, 8 - d i m e t h o x y - f l a v o n als neue Struktur.

c) Synthese von 5,7-Dihydroxy-3,8-dimethoxy-flavon (XXIII)

Wir gingen von 3-Methoxy-5,7,8-triacetoxy-flavon (XIX) aus und benzylierten dieses nach der Methode von JURD³²⁾ partiell zum 3-Methoxy-5,8-diacetoxy-7-benzyloxy-flavon (XX). Die saure Hydrolyse führte zum 5,8-Dihydroxy-3-methoxy-7-benzyloxy-flavon (XXI). Durch Methylieren erhielten wir das 5-Hydroxy-3,8-dimethoxy-7-benzyloxy-flavon (XXII) und durch anschließende katalytische Hydrierung das 5,7-Dihydroxy-3,8-dimethoxy-flavon (XXIII) vom Schmelzpunkt 174 - 175⁰.

Ein Vergleich der physikalischen Daten mit denen des isol. Gnaphaliins zeigte völlige Übereinstimmung. Der Mischschmelzpunkt war ohne Depression.

Damit kommt dem Gnaphaliin aus *Gnaphalium obtusifolium* L. nicht die Struktur eines 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavons, sondern die eines 5,7-Dihydroxy-3,8-dimethoxy-flavons zu.

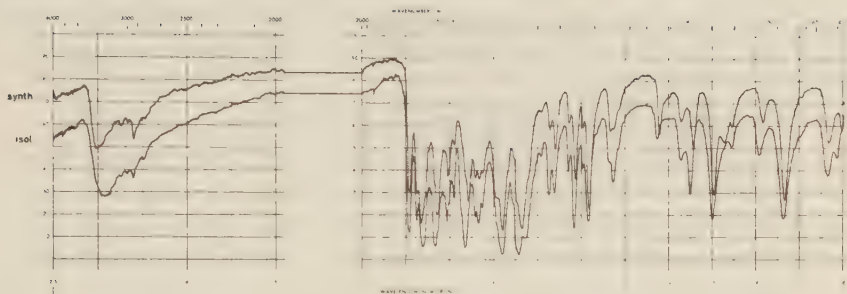


Abb. 9

IR-Überlagerung von isol. und synth. Gnaphaliin

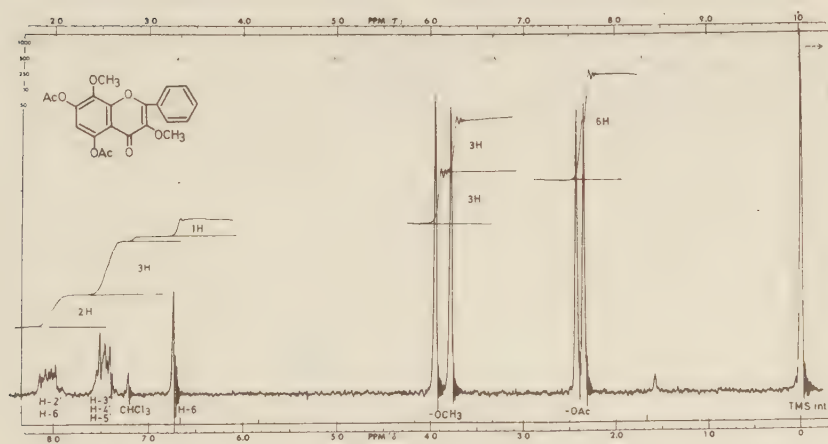


Abb. 10

KMR-Spektrum von synth. Gnaphaliindiacetat

In der Reihe der isomeren Dimethyläther dieser Verbindungs-
klasse fehlte noch das 5,8-Dihydroxy-3,7-dimethoxy-flavon,
das bisher weder isoliert noch synthetisiert war.

d) Synthese von 5,8-Dihydroxy-3,7-dimethoxy-flavon (XXV)

Wir gingen wieder von 3-Methoxy-5,7,8-triacetoxy-flavon
(XIX) aus und methylierten dieses partiell nach der Me-
thode von JURD²⁷⁾²⁸⁾ zum 3,7-Dimethoxy-5,8-diacetoxy-
flavon (XXIV). Die saure Hydrolyse führte zum 5,8-Dihy-
droxy-3,7-dimethoxy-flavon (XXV) vom Schmelzpunkt 216 -
218⁰.

Nach Abschluß dieser Arbeit erhielten wir von Prof. Hänsel²⁵⁾
ein drittes von ihm aus *Gnaphalium obtusifolium* L. isoliertes
Flavon übersandt, das er "A c h y r o l i n" nannte.
In allen seinen Daten stimmte es mit dem synthetischen 5,8-
Dihydroxy-3,7-dimethoxy-flavon überein. Der Mischschmelzpunkt
war ohne Depression.

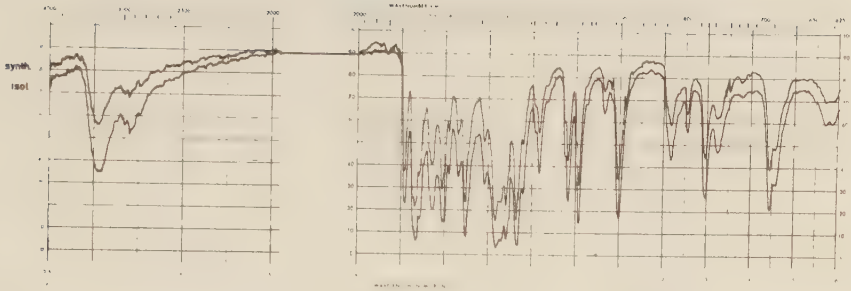


Abb. 11

IR-Überlagerungsspektrum von isol. und synth. Achyrolin

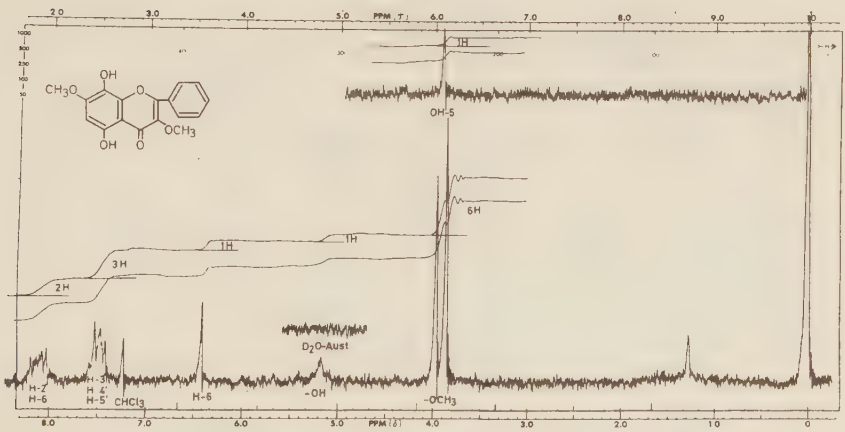


Abb. 12

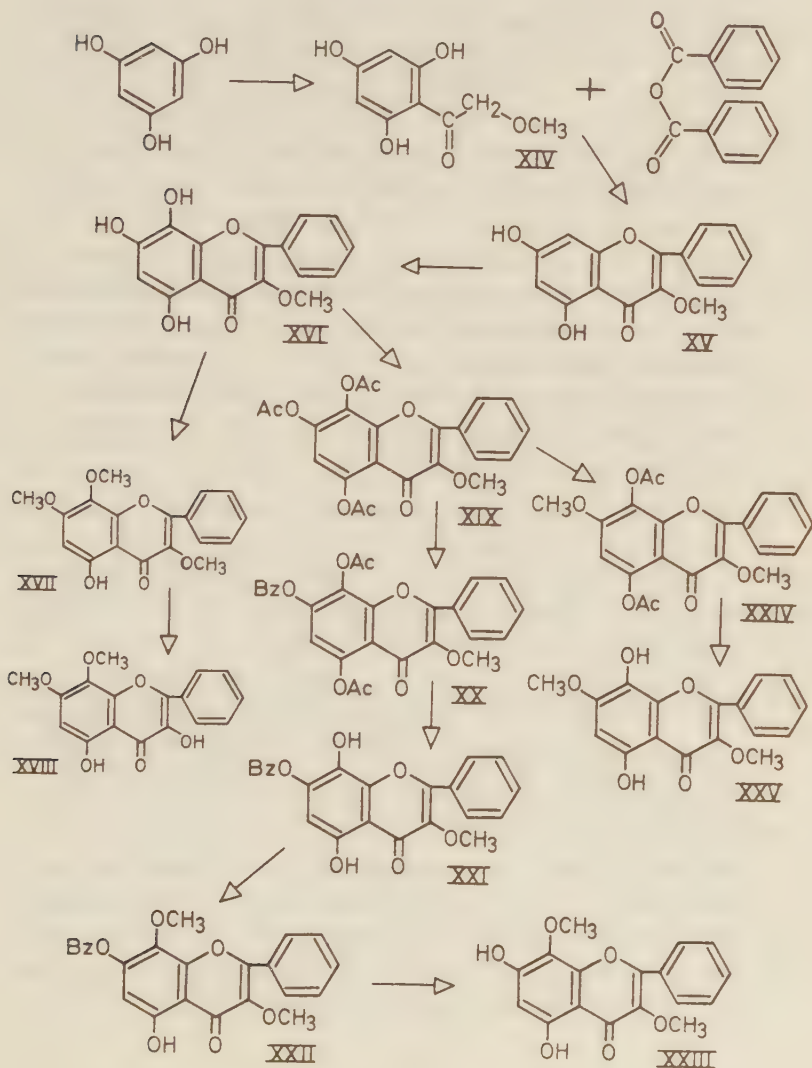
KMR-Spektrum von synth. Achyrolin

T a b e l l e 4

KMR- Spektren, CDCl_3 , TMS, int.

Substitutionstyp	OCH_3	H-6	H-3' H-4' H-5'	H-2' H-6'	OH-3	OH-5	OH-7	OH-8
5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon	3.9 - 4.01	6.45	7.55	8.15		12.4		
3,5-Dihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon	3.97	6.47	7.53	8.25	6.72	11.58		
5,7-Dihydroxy-3,8-dimethoxy-flavon	3.85 - 4.02	6.43	7.51	8.1		12.4	ca. 9*)	
5,8-Dihydroxy-3,7-dimethoxy-flavon	3.84 - 4.02	6.42	7.5	8.1		12.2		5.2

*) nicht sichtbar



III. Synthese und Strukturbeweis von 3,3',4',5,8-Penta- hydroxy-7-methoxy-flavon (Ranupenin)

Aus den Blüten von *Ranunculus repens* L., *Ranunculus acer* L. und *Ranunculus breyninus* BECK (*R. nemorosus* DC.) isolierte URSCHLER³³⁾ ein Flavonglykosid vom Schmelzpunkt 240 - 241°. Durch saure Hydrolyse erhielt die Autorin Galactose und ein Pentahydroxy-monomethoxy-flavon, dem sie nach Auswertung von KMR-, IR- und UV-Spektren die Struktur eines 3, 3', 4', 5, 7 - P e n t a h y d r o x y - 8 - m e t h o x y - f l a v o n s zuschrieb. Als Zuckerverknüpfungsstelle wurde das C-7-Hydroxyl angenommen. Demnach sollte dem Glykosid die Struktur eines 3,3',4',5,7-Pentahydroxy-8-methoxy-flavon-7-O-mono- β -D-galactosids zukommen. Das Glykosid wurde R a n u p i n und das Aglykon R a n u p e n i n genannt.

Zum Strukturbeweis des Aglukons hatte RÜGER³⁴⁾ bereits das 3,3',4',5,7-Pentahydroxy-8-methoxy-flavon synthetisiert, beim Vergleich mit dem natürlichen Ranupenin aber keine Identität feststellen können. Der Schmelzpunkt des isol. Flavons war unscharf und zog sich von 250° über 270° bis 295° hin. Das synth. Produkt schmolz bei 273 - 275°. Unterschiede zeigten sich im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel/BPA: R_f der natürl. Verbindung = 0.34 bzw. R_f der synth. Verbindung = 0.46), sowie in den IR-, UV- und KMR-Spektren.

Da von URSCHLER das Gossypetin-Grundgerüst (3,3',4',5,7,8-Hexahydroxy-flavon) für das Ranupenin durch Entmethylierung gesichert war, mußte sich die Methylgruppe an einer anderen Stelle befinden. Als neue Positionen kamen aus folgenden Gründen nur noch C-7 und C-4' in Frage:

1. Im KMR-Spektrum des Ranupeninacetats sind die Signale der Seitenphenylprotonen H-2', H-6' und H-5' wie beim Quercetinpentaacetat um ca. $\delta = 0.3$ ppm nach tieferem Feld verschoben. Damit ist eine Substitution im Seitenphenyl auszuschließen. Dieses Verhalten spricht somit für eine C-7-Substitution.
2. Dagegen läßt die bathochrome UV-Natriumacetat-Verschiebung der Bande II des Ranupenins um $\Delta = 15$ m μ ein freies C-7-Hydroxyl vermuten.
3. Im UV-Natriumacetat-Borsäure-Spektrum, das dem Nachweis von o-Dihydroxy-gruppen im Seitenphenyl dient, zeigte Ranupenin keine bathochrome Verschiebung der langen Wellenlänge. Dies würde darauf hindeuten, daß vermutlich eine Hydroxylgruppe im Seitenphenyl alkyliert ist.
4. ULUBELEN³⁵⁾ erhielt beim Alkaliabbau der nachisolierten Substanz eine Säure, die sie papierchromatographisch als Isovanillinsäure identifizierte.

Da die Ergebnisse der Experimente 2, 3 und 4 für eine Substitution der C-4'-Hydroxylgruppe sprachen, synthetisierten wir zunächst das 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'-methoxy-flavon.

a) Synthese von 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'-methoxy-flavon (XXXI) (4'-Methyl-gossypetin)

Zur Darstellung des noch nicht bekannten 4'-Methyl-gossypetins bot sich nach ALLAN-ROBINSON folgender Syntheseweg an: Kondensation des 2,4-Dihydroxy-3,6-dimethoxy- ω -benzoyloxy-acetophenon mit Benzyloxyisovanillinsäureanhydrid zum 3,7-Dihydroxy-4',5,8-trimethoxy-3'-benzyloxy-flavon, Entmethylierung des Flavons im Ring A durch Oxydation zum Chinon und nachfolgende Reduktion sowie Entbenzylierung.

Dieser Syntheseweg erschien uns zu lang. Wir versuchten daher die bei der Synthese des 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavons (XVIII) gewonnenen Erfahrungen bei der selektiven Entmethylierung der C-3-Methoxygruppe auszunützen.

2,4,6-Trihydroxy- ω -methoxy-acetophenon²²⁾ (XIV) wurde mit Benzyloxyisovanillinsäureanhydrid³⁶⁻³⁹⁾⁴²⁾ nach einem von KUHN und LÖW²³⁾ modifizierten ALLAN-ROBINSON-Verfahren²⁴⁾ zum 5,7-Dihydroxy-3,4'-dimethoxy-3'-benzyloxy-flavon⁴⁰⁾ (XXVI) kondensiert. Durch p-Oxydation nach ELBS¹⁰⁻¹³⁾ erhielten wir das 5,7,8-Trihydroxy-3,4'-dimethoxy-3'-benzyloxy-flavon (XXVII). Da XXVII in Benzol wenig löslich war, ergab die anschließende Entmethylierung mit Aluminiumchlorid ein Gemisch aus nicht umgesetztem XXVII, 4'-Methyl-gossypetin und Gossypetin. Um ein benzollösliches Derivat zu erhalten, wurde das aus XXVII dargestellte 3,4'-Dimethoxy-5,7,8-triacetoxy-3'-benzyloxy-flavon (XXVIII) nach der Methode von JURD³²⁾ zuerst benzyliert, und das entstandene 3,4'-Dimethoxy-5,8-diacetoxy-3',7-dibenzyloxy-flavon (XXIX) sauer zum 5,8-Dihydroxy-3,4'-dimethoxy-3',7-dibenzyloxy-flavon (XXX) hydrolysiert. Durch Behandeln von XXX mit Aluminiumchlorid in Benzol wurde direkt das 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'-methoxy-flavon (XXXI) als einheitliches Produkt erhalten.

Die Schmelzpunkte des natürlichen Aglykons (250° über 270° bis 295°) und des synthetisierten Flavons (274 - 275°), sowie die R_f -Werte der beiden Substanzen (Kieselgel-DC/BPA: R_f natürl. = 0.34 bzw. R_f synth. = 0.29) zeigten keine Übereinstimmung. Das Acetat des isol. Stoffs schmolz bei 215 - 217°, das des synthetisierten bei 208 - 210°.

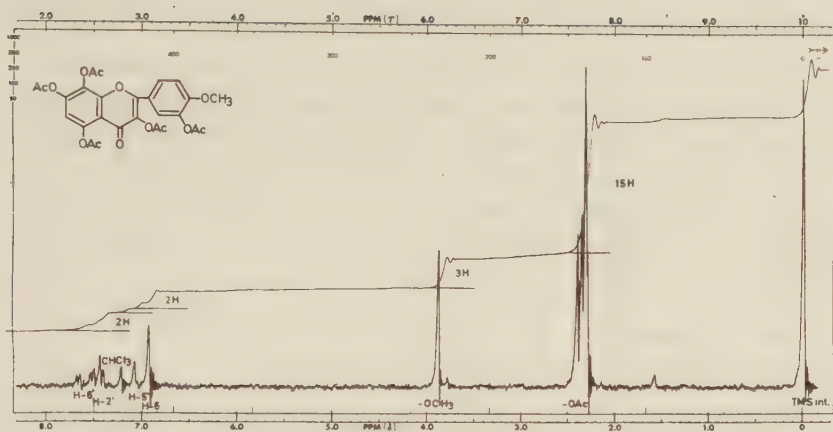


Abb. 13

KMR-Spektrum von 4'-Methoxy-3,3',5,7,8-pentaacetoxy-flavon

Im KMR-Spektrum des synth. 4'-Methoxy-3,3',5,7,8-pentaacetoxy-flavons wiesen die Seitenphenylprotonen H-2', H-6' und H-5' im Gegensatz zur Acetatverbindung des natürl. Ranupenins keinen Acetatshift auf.

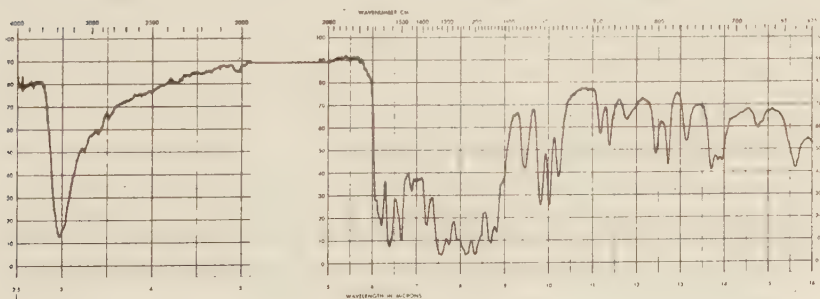


Abb. 14

IR-Spektrum von 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'-methoxy-flavon

Aus diesem Grunde konnte es sich bei Ranupenin auch nicht um das 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'-methoxy-flavon handeln.

Die von ULUBELEN³⁵⁾ nach dem Alkaliabbau von Ranupenin eindeutig nachgewiesene Isovanillinsäure steht mit diesem Ergebnis im Widerspruch. Als Erklärung bietet sich an, daß es sich bei dem von ULUBELEN isolierten Flavon nicht um das von URSCHLER³⁴⁾ beschriebene Flavon handelt. Vermutlich ist bei der Nachisolierung das 4'-Methyl-gossypetin erfaßt worden.

Dem Ranupenin muß daher die Isomerstruktur 3,3',4',5,8-Pentahydroxy-7-methoxy-flavon zukommen.

b) Synthese von 3,3',4',5,8-Pentahydroxy-7-methoxy-flavon (XXXV) (7-Methyl-gossypetin = Ranupenin)

Als Ausgangsverbindung für diese Synthese diente uns 3,3',4',5,7,8-Hexahydroxy-flavon (XXXII) (Gossypetin)⁴³⁾, das wir aus 3,4'-Dimethoxy-5,7,8-triacetoxy-3'-benzyloxy-flavon (XXVIII) durch Ester- und Ätherspaltung mit Pyridinhydrobromid erhielten. Nach der Methode von JURD²⁷⁾²⁸⁾³²⁾ wurde das acetylierte Gossypetin⁴³⁾ (XXXIII) partiell zum 7-Methoxy-3,3',4',5,8-pentaacetoxy-flavon (XXXIV) methyliert. Nachfolgende saure Hydrolyse ergab das 3,3',4',5,8-Pentahydroxy-7-methoxy-flavon (XXXV) vom Schmelzpunkt 303 - 305°.

Da das isolierte Ranupenin keinen exakten Schmelzpunkt aufwies, war die Bestimmung des Mischschmelzpunktes nicht möglich.

Ein Vergleich aller anderen Daten mit denen des isol. Flavons ergab aber völlige Übereinstimmung.

Die KMR- und IR-Spektren der Acetatverbindungen der isol. und synth. Substanzen zeigten Identität.

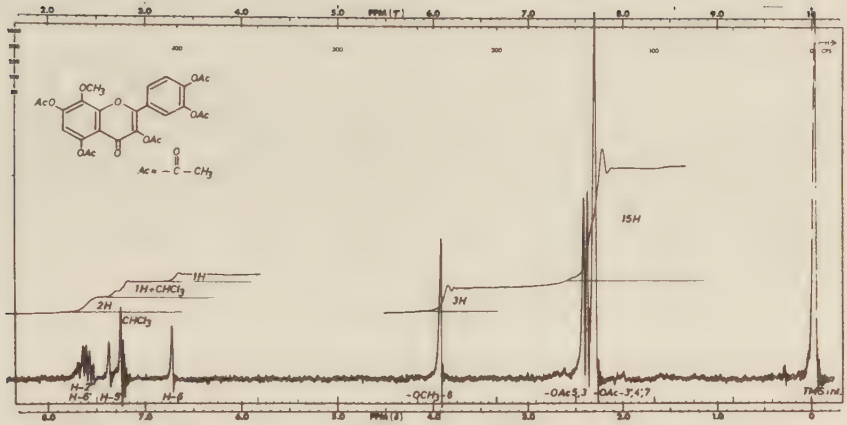


Abb. 15

KMR-Spektrum von "8-Methoxy-3,3',4',5,7-pentaacetoxy-flavon",
Strukturvorschlag von URSCHLER 1968 für Ranupeninpentaacetat
 (isol.)

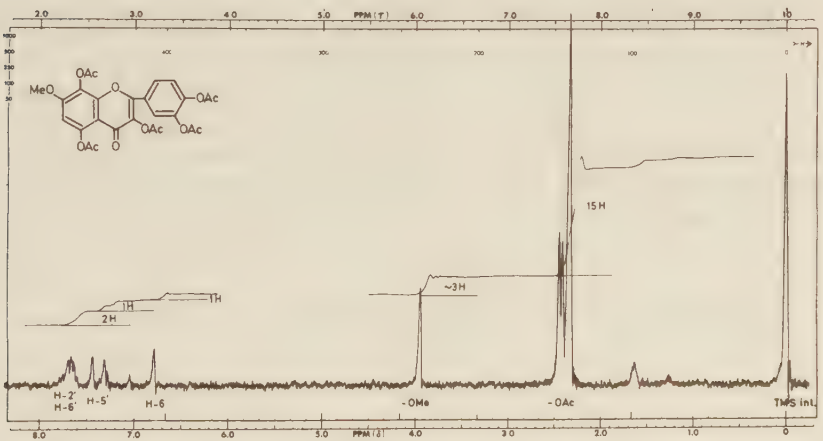


Abb. 16

KMR-Spektrum von synth. 7-Methoxy-3,3',4',5,8-pentaacetoxy-
 flavon (Ranupeninpentaacetat)

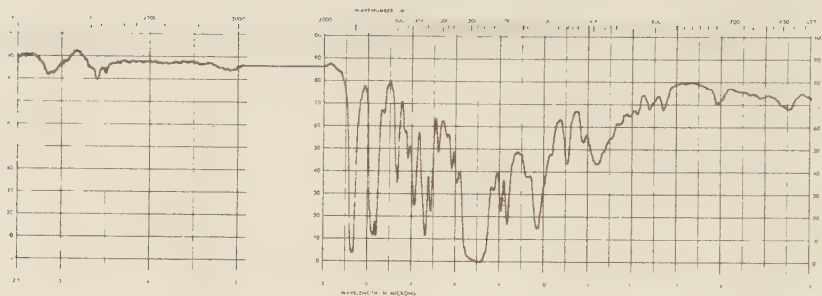


Abb. 17

IR-Spektrum von Ranupeninpentaacetat (isol.)

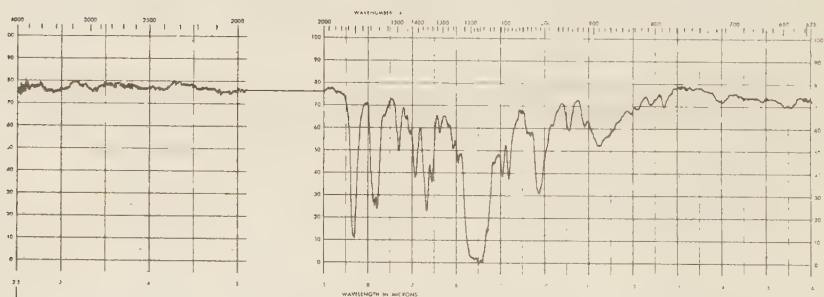


Abb. 18

IR-Spektrum von Ranupeninpentaacetat (synth.)

In Tabelle 5 sind die UV-Daten von Ranupenin denen von 7-Methyl- und 4'-Methyl-gossypetin gegenübergestellt:

T a b e l l e 5

Lösungs- mittel		Ranupenin m μ (log ϵ)		7-Methyl-goss. m μ (log ϵ)		4'-Methyl-goss. m μ (log ϵ)
Methanol	I Ib	260 (4.310)		260 (4.330)		260 (4.286)
p.a.	I Ia	274 (4.242)		275 (4.259)		278 (4.293)
		infl.		infl.		
	I b	342 (4.103)		342 (4.122)		335 (4.132)
	I a	390 (4.167)		390 (4.173)		383 (4.120)

Eine bathochrome Verschiebung der Bande I Ib um 13 m μ , von URSCHLER für das isol. Ranupenin berichtet, konnte beim synth. Produkt nur dann nachgewiesen werden, wenn die Messung bei größerem Überschuß von NaOAc (150 mg/ 3 ml Methanol) und 6 Minuten nach Zugabe des NaOAc erfolgte.

MABRY und Mitautoren⁴⁴⁾ geben an, daß die Spektren in einer Substanzkonzentration von ca. 100 mg NaOAc pro 3 ml Methanol innerhalb von 2 Minuten nach NaOAc-Zugabe zu messen sind.

In Tabelle 6 sind die Intensitäten der Verschiebung für synth. 7-Methyl-gossypetin in Abhängigkeit von der zugegebenen NaOAc-Menge und der Zeitdifferenz, in der die Messung nach NaOAc-Zugabe erfolgte, zusammengestellt.

T a b e l l e 6

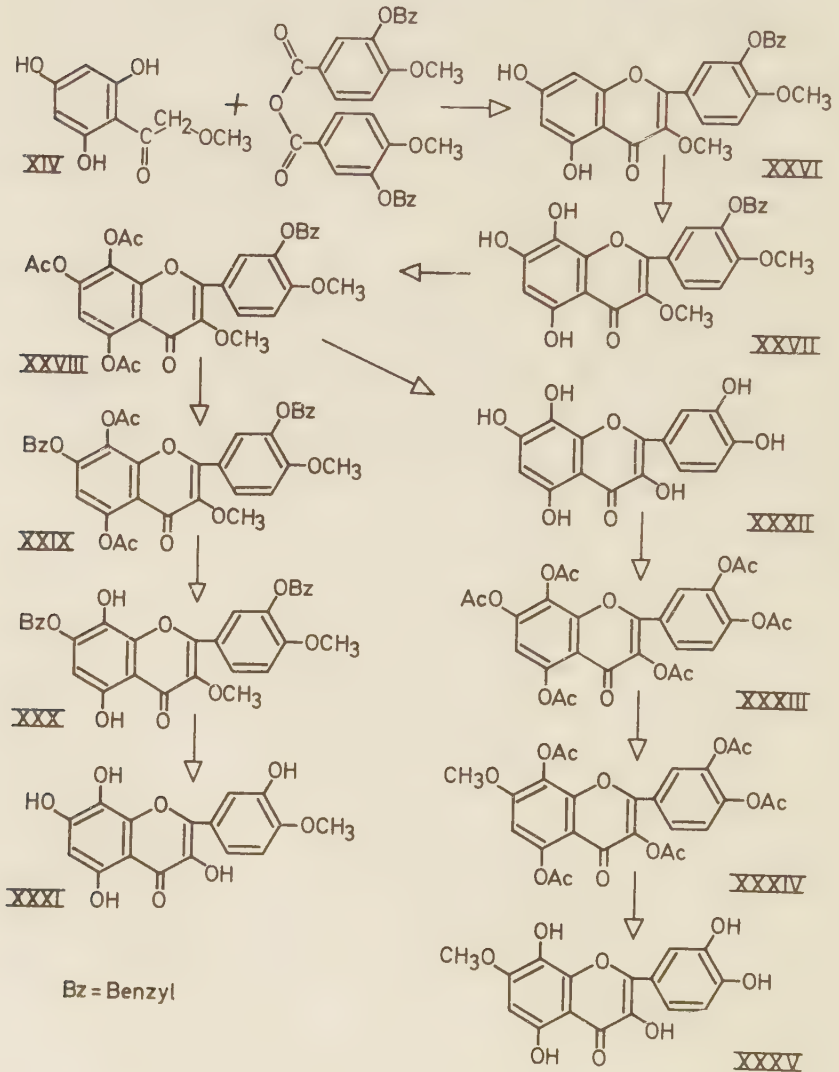
1) 100 mg NaOAc / 3 ml Methanol		2) 150 mg NaOAc / 3 ml Methanol	
Zeitdiff. min	m μ	Zeitdiff. min	m μ
0	260	0	260
1	261	1	264
2,5	263	2,5	266
4	264	4	270
6	266	6	273
10	274	10	275
20	278	20	278
30	278	30	278

Die Messung 1) zeigt, daß die Bande IIb innerhalb von 6 Minuten unbedeutend verschoben ist, dann aber schnell dem neuen Maximum zustrebt, wogegen bei der Messung 2) die Bande IIb annähernd linear ihr neues Maximum erreicht. MABRY und Mitautoren⁴⁴⁾ berichten, daß die Änderung des UV-NaOAc-Spektrums nach einigen Minuten bei Flavonen mit methyliertem C-7-Hydroxyl auf eine alkaliempfindliche Gruppierung im Flavonmolekül und die Bildung eines Abbauprodukts zurückzuführen ist. Für das Maximum 278 m μ im NaOAc-Spektrum des 7-Methyl-gossypetin ist demnach nicht ein Dissoziationseffekt, sondern ein Abbauprodukt verantwortlich. Als alkaliempfindlich und leicht oxydabel gelten Flavone und Flavonole mit freien Hydroxylgruppen in C-5,6,7-, C-5-7-8- oder C-3,3',4'-Stellung. Häufig ist es aus diesem Grunde schwierig, die An- oder Abwesenheit eines freien C-7-Hydroxyls in Flavonoiden solcher Substitutionen zu bestimmen, wenn nicht das NaOAc-Spektrum sofort nach Zugabe des NaOAc gemessen wird.

Das UV-Natriumacetat-Borsäure-Spektrum ergab für das synth. 7-Methyl-gossypetin für die Bande Ia die erwartete bathochrome Verschiebung von 10 m μ . Nach MABRY erhält man in der Regel eine Verschiebung um 12 - 30 m μ in Gegenwart von Natriumacetat/Borsäure.

Wenn man für das R a n u p i n das C-8-Hydroxyl als Zuckerverknüpfungsstelle annimmt, so lautet die richtige Struktur 3 , 3 ' , 4 ' , 5 , 8 - P e n t a h y - d r o x y - 7 - m e t h o x y - 8 - O - β - D - g a - l a c t o s i d . Für diese Struktur spricht die orange Farbe mit Bleiacetatlösung nach Papierchromatographie (Hinweis auf freie C-3',4'-Hydroxylgruppen) und die ocker Farbe mit Aluminiumchloridlösung bei Tageslicht (Hinweis auf freies C-3-Hydroxyl). Die selben Färbungen gibt das strukturverwandte Gossypitrin, ein 3,3',4',5, 7,8-Hexahydroxy-flavon-7-O-glucosid.

Synthese von Ranupenin (XXXV)



IV. Synthese von 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavon

Im Jahre 1967 isolierten HERZ und ANDERSON⁴⁵⁾ aus den oberirdischen Teilen von *Ambrosia grayi* NELSON ein bisher noch nicht bekanntes Flavonol, dem sie auf Grund vergleichender UV- und KMR-Spektroskopie, sowie den Ergebnissen der Acetylierung und Methylierung die Struktur eines 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavons zuerkannten.

Zum Strukturbeweis synthetisierten wir das Flavonol in folgender Weise:

Das 2-Hydroxy-3',4,5,6-tetramethoxy-acetophenon (VII) wurde nach BELLINO und Mitarb.⁴⁶⁾ mit Anisaldehyd zum 2'-Hydroxy-3',4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon (XXXVI) in 62%iger Ausbeute kondensiert. SEHGAL, SESHADRI und VADEHRA⁴⁷⁾ haben die gleiche Verbindung (XXXVI) bereits früher durch eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung des Pentamethoxy-benzols mit p-Methoxy-zimtsäurechlorid dargestellt. Die Ausbeute betrug hier 32%. Der oxydative Ringschluß von XXXVI nach der Methode von ALGAR-FLYNN²⁹⁾ und OYAMADA³⁰⁾³¹⁾ zum 3-Hydroxy-4',5,6,7,8-pentamethoxy-flavon (XXXVII) führte in der von uns modifizierten und erstmals bei der Synthese von Jacein angewandten Methode⁴⁸⁾⁴⁹⁾ in 19%iger Ausbeute zu einem einheitlichen Produkt. Das Flavonol XXXVII wurde mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol partiell⁵⁰⁾ in C-5-Stellung entmethyliert. Nach der bei der Gnaphaliin-Synthese beschriebenen Aufarbeitung wurde das 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavon (XXXVIII) durch Ansäuern der Natriumkarbonatlösung erhalten. Sein Schmelzpunkt lag bei 165 - 166°, der des isolierten Flavons bei 170 - 171°.

Deutliche Unterschiede zeigten sich auch in den R_f -Werten bei der Dünnschichtchromatographie (Polyamid/MÄ: R_f des synth. Flavons = 0.66 bzw. R_f des natürl. Flavons = 0.70) sowie in den IR-, UV- und KMR-Spektren.

Dem *Ambrosia grayi* - Flavon kann demnach **n i c h t**
die von Prof. HERZ angegebene Struktur zukommen.

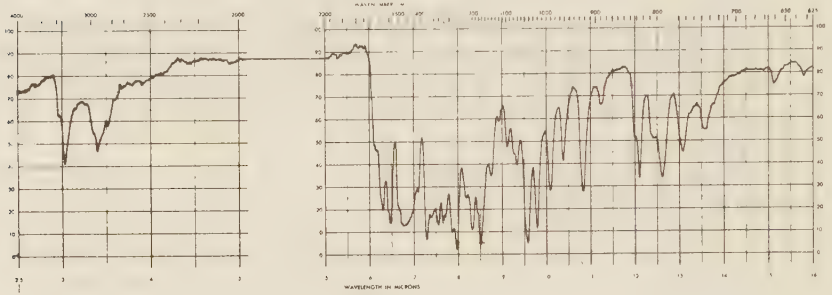


Abb. 19

IR-Spektrum von synth. 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-
flavon

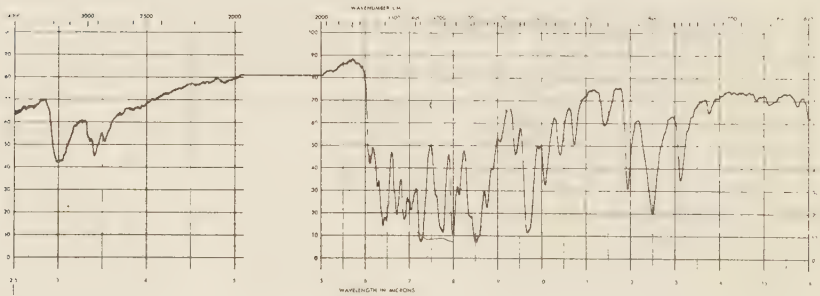


Abb. 20

IR-Spektrum von isoliertem Flavon

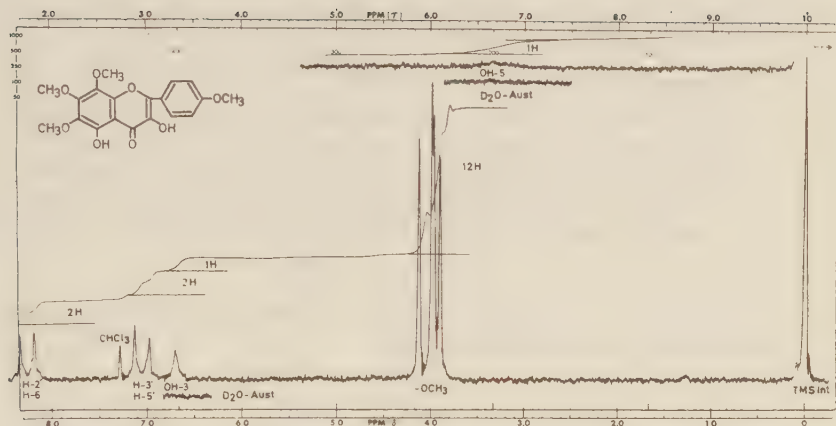


Abb. 21

KMR-Spektrum von synth. 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxyflavon

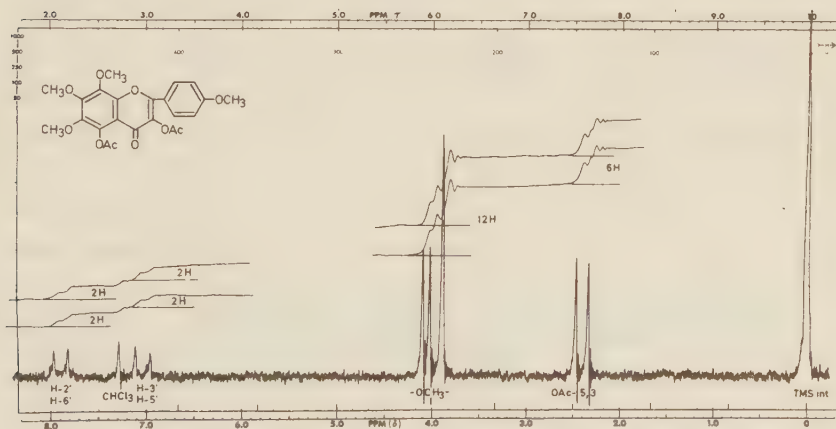


Abb. 22

KMR-Spektrum von synth. 4',6,7,8-Tetramethoxy-3,5-diacetoxyflavon

Da sich nach einer privaten Mitteilung von Prof. Herz das isolierte Flavon zum Dimethyl-calycopterin, ein 3,4',5,6,7,8-Hexamethoxy-flavon vom Schmp. 130 - 131° (Lit. 133 - 134°)⁵¹⁾ methylieren ließ, war das Grundgerüst gesichert.

Durch den BRIGGS-LOCKER-Test konnte eine Hydroxylgruppe eindeutig in C-5-Stellung nachgewiesen werden. Die Stellung der zweiten Hydroxylgruppe versuchten wir durch vergleichende UV- und KMR-Spektroskopie zu klären:

In Tabelle 7 sind die UV-Spektren des isol. Flavons denen des synth. gegenübergestellt:

T a b e l l e 7

Lösungs- mittel		isol. Subst. m μ (log ϵ)		synth. Subst. m μ (log ϵ)
Äthanol p.a.	II	281 (4.29)	I Ib	258 (4.185)
			IIa	274 (4.246)
	I	335 (4.20)	Ib	338 (4.208)
			Ia	379 (4.179)
Äthanol + AlCl ₃	II	292	II	265
		314	Ib	368
	I	350	Ia	439
Äthanol + NaOCOCH ₃	II	287	I Ib	261
			IIa	274 infl.
	I	380	Ib	339
			Ia	388

Die geringe Aluminiumchlorid-Verschiebung der Bande I des isol. Flavons um 15 m μ gegenüber der der Bande Ia des synth. Produkts um 60 m μ spricht für die Methylierung der isol. Verbindung am C-3-Hydroxyl. Dieser Wert befindet sich in voller Übereinstimmung mit dem von MABRY und Mitarb.⁴⁴⁾ für den 3,5-Dihydroxy-Substitutionstyp angegebenen Wert von ca. 60 m μ .

Die Natriumacetat-Verschiebung um 6 mμ läßt keine Aussage zu, ob sich evtl. in C-7-Position ein freies oder methyliertes Hydroxyl befindet.

Die KMR-Spektren der Acetatverbindungen des isol. und synth. Flavons unterscheiden sich charakteristisch in der Lage der Signale für die Seitenphenylprotonen H-2' und H-6', die Methyl- und Acetylprotonen.

T a b e l l e 8

Zuordnung	H-2', H-6'	H-3', H-5'	-OCH ₃	-OCOCH ₃
isol. Subst. δ in ppm	8.02- 8.18	6.96- 7.12	3.82- 4.08	2.48- 2.62
synth. Subst. δ in ppm	7.8 - 7.96	6.96- 7.12	3.87- 4.15	2.31- 2.5
Zahl der Protonen	2	2	12	6

Die konstante Lage der Signale für die H-3' und H-5'-Protonen (δ = 6.96 - 7.12) im synth. Flavonacetat wie im isol. freien Flavon weist auf eine Methoxygruppe im Seitenphenyl hin.

Die zwei Hydroxylgruppen müssen sich daher im Ring A des Flavons befinden.

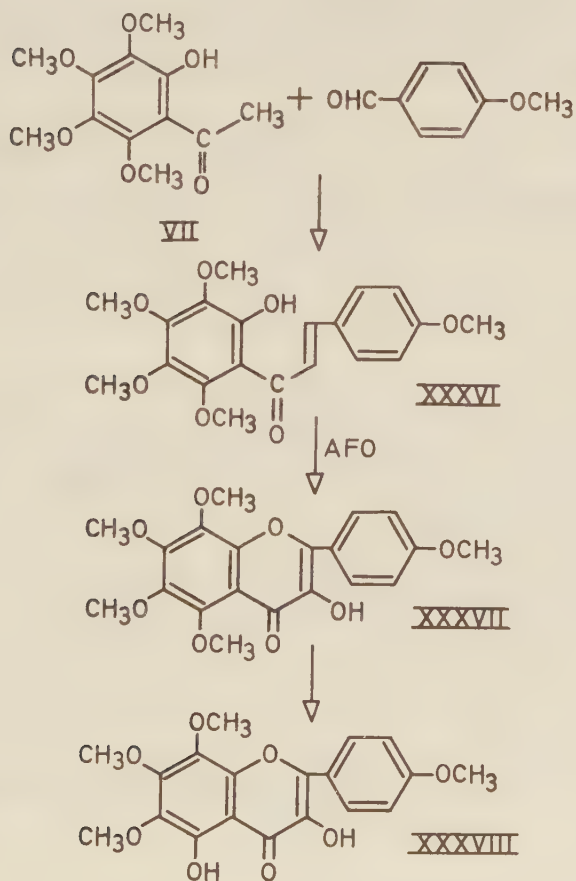
Nach der Lage der OH-Protonen im natürl. Flavon [δ = 10.03 ppm und δ = 12.5 ppm (= C-5-OH)] ist folgende Verteilung der Hydroxylgruppen im Ring A denkbar: C-5,6, C-5,7 und C-5,8. Eine C-5,8 para-Stellung der Hydroxylgruppen scheidet aus, da das bisher noch nicht bekannte und von uns durch Methylierung von XXXVII, Salpetersäure (d = 1.25)-Oxydation zum Chinon und anschließende Reduktion synthetisierte 5,8-

Dihydroxy-3,4',6,7-tetramethoxy-flavon nicht mit dem natürl. Flavon identisch ist. Sein Schmelzpunkt liegt bei 203 - 205⁰ (isol. Fl. 170 - 171⁰). Sein R_f -Wert bei der Polyamid-DC im System Methanol/Äthylacetat (75:25) beträgt 0.68 (isol. Fl. R_f = 0.7). Das KMR-Spektrum zeigt ein Signal bei δ = 5.48 ppm für das Proton des C-8-Hydroxyls, während das isolierte Flavon an dieser Stelle kein Signal aufweist. Auch die IR- und UV-Spektren sind verschieden.

Für die C-5,7-Stellung spricht, daß das Signal für das C-7-Hydroxyl bei dem Substitutionsschema C-5-OH, C-6-OCH₃, C-7-OH allgemein bei ca. δ = 10.0 ppm liegt. Das Signal für ein C-6-Hydroxyl zwischen C-5- und C-7-Methoxyl ist nach dem sehr hohen Feld δ = 6 ppm verschoben. Ist das C-6-Hydroxyl aber C-5-OH und C-7-OCH₃ benachbart, so liegt sein Signal bei ca. δ = 8 - 9 ppm. Eine C-5,6 ortho-Hydroxylsubstitution ist daher nach den KMR-Daten nicht wahrscheinlich.

Bei dem isolierten Flavon könnte es sich demnach um das ebenfalls bisher nicht beschriebene 5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon handeln.

Synthese von 3,5-Dihydroxy-4',6',7,8-tetramethoxy-flavon



V. Synthese und Strukturbeweis von 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetramethoxy-flavon

HERZ und Mitarb.⁴⁵⁾ isolierten im Jahre 1970 aus *Bahia oppositifolia* (Nutt.) ein bisher noch nicht bekanntes Flavon, das sie durch Methylierung, Acetylierung, IR-, UV- und KMR-Spektroskopie als ein 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetramethoxy-flavon identifizierten.

Zur Darstellung dieses Flavons gingen wir von synthetischem Jacein⁴⁹⁾, einem 4',5,7-Trihydroxy-3,3',6-trimethoxy-flavon-7-mono- β -D-glucosid, aus. Jacein wurde erstmals von unserem Arbeitskreis aus *Centaurea jacea* L. isoliert, strukturell aufgeklärt, und aus natürlichem Jaceidin und α -Acetobrom-glucose synthetisiert. Im Jahre 1968 wurde das Jaceidin von FUKUI⁵²⁾ und Mitarb. synthetisiert.

Wir methylierten Jacein (XXXIX) mit Dimethylsulfat in Aceton in Gegenwart von Kaliumkarbonat und erhielten nach Hydrolyse mit methanolischer Salzsäure das gewünschte 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetramethoxy-flavon (XXXX) vom Schmelzpunkt 152 - 153°.

Der Mischschmelzpunkt mit dem isolierten Flavon war ohne Depression. Die Schmelzpunkte der isolierten und synthetischen Flavonacetate lagen bei 176 - 178°.

Die R_f -Werte der beiden Flavone bei der Dünnschichtchromatographie (Kieselgel/BPA: $R_f = 0.68$) zeigten völlige Übereinstimmung.

Die UV-, IR- und KMR-Spektren waren ebenfalls identisch.

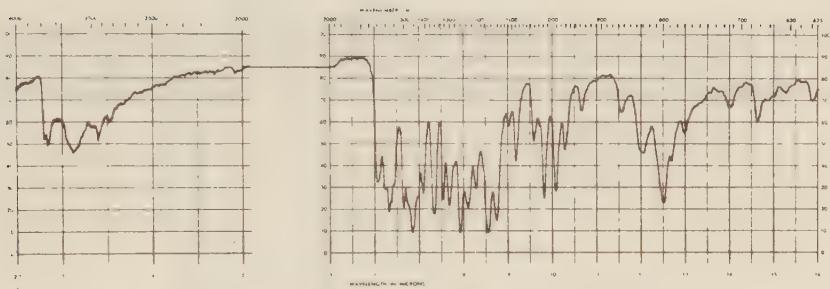


Abb. 23

IR-Spektrum von isol. 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetramethoxyflavon

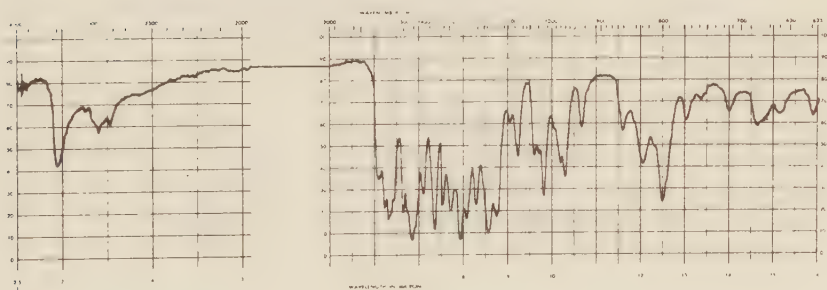


Abb. 24

IR-Spektrum von synth. 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetramethoxyflavon

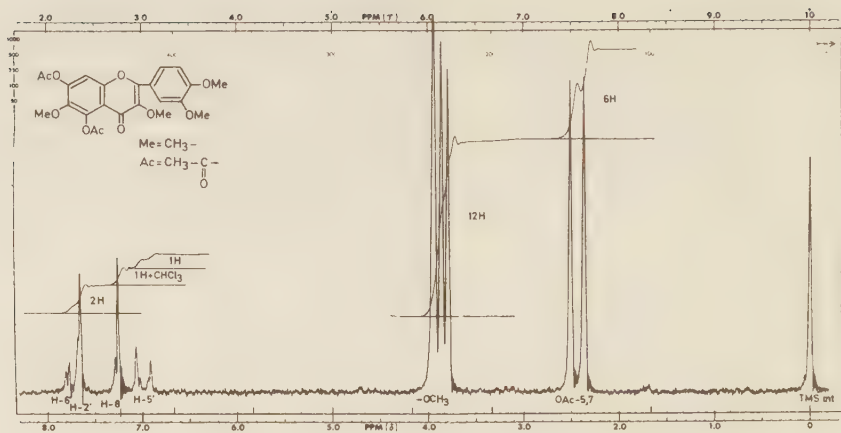
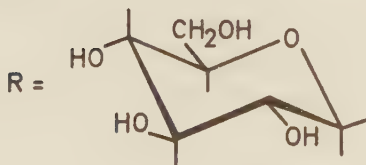
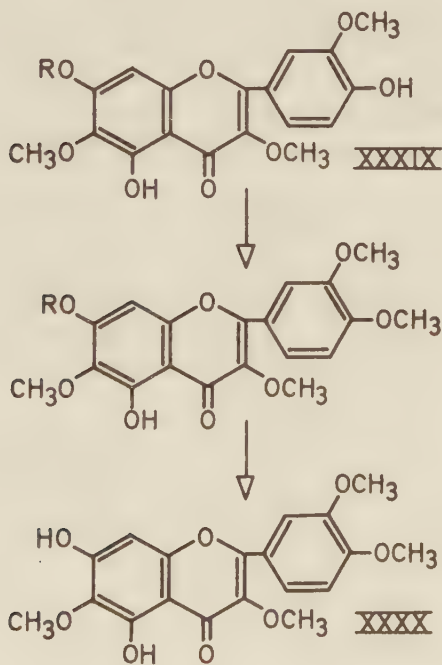


Abb. 25

KMR-Spektrum von synth. 3,3',4',6-tetramethoxy-5,7-diacetoxy-flavon

Synthese von 5,7-Dihydroxy-3,3',4,6-tetramethoxy-flavon



C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Allgemeine Untersuchungen

1. Chromatographie

a) Dünnschichtchromatographie

Wir verwendeten Spiegelglasplatten der Größe 20 x 12 cm. Als Kammern dienten dickwandige Rundgläser von 15 cm Durchmesser und 26 cm Höhe, die mit Glasplatten abgedeckt wurden.

Kieselgelplatten:

30 g Kieselgel G der Fa. Merck schlämmten wir mit 100 ml Äthylacetat auf und verteilten die Suspension auf 10 Platten. Nach dem Trocknen an der Luft waren die Platten gebrauchsfertig.

Polyamidplatten:

10 g MN-Polyamid zur DS-Chromatographie nach Stahl, Fa. Macherey, Nagel u. Co., wurden mit 50 ml Methanol homogenisiert und auf 5 Platten verteilt. Die Platten waren nach der Lufttrocknung gebrauchsfertig.

b) Laufmittel

Für Kieselgelplatten:

BPA = Benzol - Pyridin - Ameisensäure (36:9:5)
für Flavonaglykone, Acetate und alle Vorstufen.

Für Polyamidplatten:

MÄ = Methanol - Äthylacetat (75:25) für Flavonaglykone.

c) Sprühreagenzien

Die entwickelten Dünnschichtplatten wurden nach dem Trocknen unter dem UV-Licht betrachtet und anschließend mit einem der folgenden Reagenzien besprüht:

1%ige methanolische Eisen-III-chloridlösung oder
1%ige Vanillin-Schwefelsäure (bei Acetaten)

d) Säulenchromatographie

Kieselgelsäulen:

Verwendet wurde Kieselgel Merck (0.05 - 0.2 mm),
das mit dem jeweiligen Elutionsmittel in die Säule
eingeschlämmt wurde. Die Abtropfgeschwindigkeit
betrug 15 - 20 Tropfen in der Minute bei 4 cm
Säulendurchmesser.

2. Physikalische Untersuchungen

a) Mikroanalysen

Die Bestimmungen wurden im Mikroanalytischen La-
boratorium des Instituts für Pharmazeutische Arz-
neimittellehre der Universität München durchge-
führt.

b) Schmelzpunkte

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Sie
wurden nach der Kapillarröhrchen-Methode nach
Tottoli in einem Apparat der Fa. Büchi, Flawil/
Schweiz, und mit dem Mikroschmelzpunktsapparat
nach Kofler durchgeführt.

c) KMR-Spektren

Die Kernresonanzspektren wurden am Institut für
Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität
München mit einem Varian A-60A Kernresonanzspek-
trometer aufgenommen. Zur Messung wurden 40 - 60
mg Substanz in 0.5 ml Deuteriochloroform oder
Hexadeuterodimethylsulfoxyd gelöst.

d) IR-Spektren

Die Infrarotspektren wurden am Institut für Phar-
mazeutische Arzneimittellehre der Universität
München mit einem Beckman-Spektralphotometer IR 8

in Kaliumbromid oder Chloroform gemessen. Als Einwaage wurden 1 - 1.5 mg Substanz pro 150 mg Kaliumbromid und 20 mg pro 0.5 ml Chloroform verwendet.

e) UV-Spektren

Die Ultraviolett-Absorptionsspektren wurden mit einem automatisch registrierenden Spektralphotometer Beckman DK-2A in Methanol p.a. aufgenommen. Die Einwaagen betrugen 1 - 1.2 mg auf 100 ml Lösung, die Schichtdicke war 1 cm.

Für die Ausführung der Mikroanalysen und Messungen der IR-, KMR- und UV-Spektren danken wir Herrn O. Seligmann, Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München.

3. Chemische Verfahren

a) Acetylierung

Die betreffende Substanz wurde in der 10fachen Menge einer Mischung von Essigsäureanhydrid-Natriumacetat (wasserfrei) 10:1) auf dem Dampfbad in Lösung gebracht und anschließend 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Lösung in die zehnfache Menge Wasser eingerührt. Die Fällung wurde abfiltriert und aus dem im Versuchsteil angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

b) Hydrolyse (Esterspaltung)

Wenn nicht anders angegeben, wurde die Substanz in der 50fachen Menge Methanol gelöst und mit der gleichen Menge 0.5 n-Natriummethylatlösung 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Essigsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Nach dem Erkalten fiel das hydrolysierte Produkt aus. Es wurde abfiltriert und umkristallisiert.

c) Eisen-III-chlorid-Reaktion nach BRIGGS und LOCKER

Die methanolische Lösung der Substanz wurde mit einem Tropfen einer 1%igen methanolischen Eisen-III-chloridlösung versetzt. Bei Anwesenheit einer chelierten Hydroxylgruppe färbte sich die Lösung grün, braun oder violett.

II. Synthese von 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavon (XII)

1. 1,2,3-Trimethoxy-benzol (I)

In eine Lösung von 200 g Pyrogallol in 500 ml Äthanol und 660 g Dimethylsulfat wurden unter Rühren 850 ml einer 25%igen Natronlauge innerhalb 4 Stdn. zugetropft. Die Reaktion wurde bei 10° unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Das Gemisch wurde dann 24 Stdn. lang gerührt. Danach trugen wir 500 ml Eiswasser ein. Der hierbei ausgefallene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit 400 ml Eiswasser nachgewaschen. Ausbeute: 260 g (98% d.Th.) Schmp. 44 - 46° (Lit. 47°)⁷⁾.

2. 2,6-Dimethoxy-1,4-benzochinon (II)

260 g 1,2,3-Trimethoxy-benzol (I), in 1.3 l Äthanol gelöst, versetzten wir vorsichtig mit 1.3 l Salpetersäure d = 1.2 (32.3%). Die Temperatur des sich erwärmenden Reaktionsgemisches wurde durch Eiskühlung unter 50° gehalten. Nachdem die Mischung 4 Stdn. bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde der gelbe Niederschlag abfiltriert, zuerst mit 250 ml Äthanol und dann mit 600 ml Wasser gewaschen. Ausbeute: 215 g (82.9% d.Th.). Schmp. 248 - 251° (Lit. 255°)⁸⁾.

3. 2,6-Dimethoxy-1,4-hydrochinon (III)

Zu 210 g 2,6-Dimethoxy-1,4-benzochinon (II) und 220 g Natriumdithionit gaben wir 1.5 l kochendes Wasser. Die Lösung wurde heiß filtriert. Nach dem Erkalten des Filtrats schied sich das 2,6-Dimethoxy-1,4-hydrochinon in Form farbloser Plättchen ab. Schmp. $156 - 158^{\circ}$ (Lit. 162°)⁹⁾. Ausbeute: 160 g (75.3% d.Th.).

4. 1,2,3,5-Tetramethoxy-benzol (IV)

Eine Lösung von 80 g Natriumhydroxyd in 200 ml Wasser tropften wir innerhalb von 4 Stdn. zwischen $10 - 15^{\circ}$, unter Rühren und Stickstoffatmosphäre in eine Mischung von 160 g 2,6-Dimethoxy-1,4-hydrochinon (III), 300 ml Äthanol, 252 g Dimethylsulfat und 10 g Natriumdithionit. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stdn. lang gerührt und anschließend 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 0° und der Zugabe von 1 l Eiswasser fiel das 1,2,3,5-Tetramethoxy-benzol aus, das abfiltriert und über Phosphorpentoxyd getrocknet wurde. Ausbeute: 112 g (60% d.Th.). Schmp. $38 - 42^{\circ}$ (Lit. 47°)⁷⁾.

5. 2-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-acetophenon (V)

25 g durch Sublimation getrocknetes Aluminiumchlorid wurden unter Kühlen in 125 ml absolutem Äther gelöst. Hierzu fügten wir 25 g 1,2,3,5-Tetramethoxy-benzol (IV). In die Lösung, die gerührt und eisgekühlt wurde, tropften wir während 1 Stde. 13 g Acetylchlorid zu. Die Mischung wurde 6 Stdn. weitergerührt. Am folgenden Tag zersetzten wir den Aluminiumkomplex durch Zugabe von 200 ml Wasser und anschließendes Erwärmen auf dem Dampfbad. Der Äther destillierte ab. Das ausgefallene Acetophenon wurde abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und aus verdünntem Methanol kristallisiert. Ausbeute: 24.5 g (86% d.Th.). Schmp. $102 - 104^{\circ}$ (Lit. $103 - 105^{\circ}$)⁷⁾.

6. 2,5-Dihydroxy-3,4,6-trimethoxy-acetophenon (VI)

20 g 2-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-acetophenon (V) wurden in 20 g Kaliumhydroxyd in 200 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung tropften wir im Verlauf mehrerer Stunden bei 10° 26 g Kaliumperoxodisulfat in 600 ml Wasser (Kalt-gesättigte Lösung). Die Mischung, die allmählich eine dunkelbraune Farbe annahm, ließen wir über Nacht stehen. Dann wurde gegen Kongorot-Papier mit konz. Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde nun solange mit Äther ausgeschüttelt, bis die Ätherschicht nur noch schwach gelb gefärbt war. Der wässrigen Lösung fügten wir dann Aktivkohle zu, schüttelten 10 Min. und filtrierten. Das Filtrat wurde mit 20 g Natriumsulfit, 200 ml konz. Salzsäure und 300 ml Benzol versetzt und das Ganze 30 Min. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Benzolphase abgetrennt und das Filtrat noch mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Chromatographie an 200 g Kieselgel mit Benzol/Methanol (9:1) ergab 7.2 g (33.5% d.Th.) kristallines Acetophenon vom Schmp. 115 - 117° (Lit. 116 - 117°)⁷⁾.

7. 2-Hydroxy-3,4,5,6-tetramethoxy-acetophenon (VII)

5 g 2,5-Dihydroxy-3,4,6-trimethoxy-acetophenon (VI) in 50 ml trockenem Aceton wurden mit 2.6 g Dimethylsulfat und 5 g geglühtem Kaliumkarbonat unter Rühren und Rückfluß 12 Stdn. erhitzt. Nach dem Abfiltrieren der anorganischen Salze engten wir die Lösung im Vakuum ein und lösten den Rückstand in Äther. Die Ätherlösung wurde zuerst mit 4 x 30 ml 10%iger Kaliumcarbonatlösung und dann mit 2 x 30 ml 10%iger Natriumhydroxydlösung gezogen. Nach dem Ansäuern der letzteren erhielten wir 2.4 g (46% d.Th.) des öligen Produktes.

8. 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäure

50 g Vanillinsäure wurden mit 58 ml Benzylchlorid, 150 ml Dimethylformamid und 90 g geglühtem Kaliumcarbonat 3 Stdn. im Ölbad bei 160° unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelbraune Mischung gossen wir dann in 1.5 l Wasser. Nach dem Absaugen und Waschen mit viel Wasser lösten wir den Rückstand in 300 ml Methanol, fügten 60 ml 40%iger Natronlauge hinzu und kochten 2 Stdn. unter Rückfluß. Das Ganze trugen wir nun in 1.5 l Wasser ein, säuerten mit Salzsäure an und filtrierten den Niederschlag ab. Wir erhielten aus Methanol weiße Kristalle vom Schmp. 170 - 171° (Lit. 172 - 173°)¹⁶⁾. Ausbeute: 51.8 g (67.5% d.Th.).

9. 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäurechlorid

2 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäure wurden mit 10 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung engten wir im Vakuum ein und entfernten die Reste des Thionylchlorids durch 2maliges Abdampfen mit trockenem Benzol. Den Rückstand kristallisierten wir aus wenig Benzol um. Schmp. 63 - 64° (Lit. 66°)¹⁶⁾. Ausbeute: 2.8 g.

10. 2,3,4,5-Tetramethoxy-6-(3-methoxy-4-benzyloxy)-benzoyloxy-acetophenon (VIII)

1.5 g 2-Hydroxy-3,4,5,6-tetramethoxy-acetophenon (VII) wurden mit 2.8 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäurechlorid, 4 g geglühtem Kaliumcarbonat und 30 ml trockenem Aceton 4 Stdn. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Dann filtrierten wir von den anorganischen Salzen ab und engten das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Methanol-Wasser kristallisiert. Schmp. 77 - 78°. Ausbeute: 2 g (69% d.Th.).

$C_{27}H_{28}O_9$ (496.5)

ber. C	65.31	H	5.68	5 OCH_3	31.25
gef. C	66.10	H	5.95	5 OCH_3	31.84

11. 3',5,6,7,8-Pentamethoxy-4'-benzyloxy-flavon (X)

2 g 2,3,4,5-Tetramethoxy-6-(3-methoxy-4-benzyloxy)-benzoyloxy-acetophenon (VIII) wurden mit 15 ml Pyridin und 400 mg gepulvertem Kaliumhydroxyd versetzt und 30 Min. bei 60° gerührt. Wir säuerten mit Salzsäure das Reaktionsgemisch bis pH 5 an und schüttelten das Diketon (IX) mit 2mal 20 ml Chloroform aus. Das Chloroform wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 10 ml Eisessig und 2 g wasserfreiem Natriumacetat 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Ganze wurde in 200 ml Wasser eingerührt, das ausgefallene Flavon abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 147 - 148°. Ausbeute: 1.4 g (76% d.Th.).

$C_{27}H_{26}O_8$ (478.5)

ber. C	67.78	H	5.47	5 OCH_3	32.42
gef. C	67.70	H	5.40	5 OCH_3	32.80

UV λ_{max} (log ϵ) 248 m μ (4.304), 270 m μ (4.168),
332 m μ (4.431)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.79 UV: blau

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

3.92 - 4.2 m (OCH_3 -3',5,6,7,8; 15 Pr.)

5.23 s ($-OCH_2$ -4'; 2 Pr.)

6.61 s (H-3; 1 Pr.)

7.01 d (H-5'; 1 Pr., J = 9.0)

7.42 d (H-2', H-6', $-C_6H_5$; 7 Pr.)

12. 4'-Hydroxy-3',5,6,7,8-pentamethoxy-flavon (XI)

500 mg 3',5,6,7,8-Pentamethoxy-4'-benzyloxy-flavon (X) wurden in 20 ml Äthanol gelöst und unter Zusatz von 10%iger Palladiumkohle hydriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und dem Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol-Wasser erhielten wir farblose Kristalle, die über Phosphorpentoxyd getrocknet wurden. Schmp. 147 - 148⁰. Ausbeute: 310 mg (77% d.Th.).

C₂₀H₂₀O₈ (388.3)

ber. C 61.86 H 5.19 5 OCH₃ 39.94

gef. C 61.95 H 5.12 5 OCH₃ 40.40

UV λ_{max} (log ε) 248 mμ (4.250), 269 mμ (4.209),
336 mμ (4.395)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.69 UV: hellgelb

13. 3',5,6,7,8-Pentamethoxy-4'-acetoxy-flavon

50 mg 4'-Hydroxy-3',5,6,7,8-pentamethoxy-flavon (XI) wurden in 5 ml Essigsäureanhydrid und mit 50 mg Natriumacetat (wasserfrei) 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir aus Äthanol weiße Kristalle vom Schmp. 142 - 143⁰.

C₂₂H₂₂O₉ (430.4)

ber. C 61.39 H 5.15 5 OCH₃ 36.04

gef. C 61.5 H 5.22 5 OCH₃ 36.51

UV λ_{max} (log ε) 240 mμ (4.21), infl., 272 mμ (4.40),
315 mμ (4.275)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.76 UV: gelb

KMR-Spektrum, CDCl₃, TMS int.

2.35 s (OCOCH₃-4'; 3 Pr.)

3.9 - 4.2 m (OCH₃-3',5,6,7,8; 15 Pr.)

6.65 s (H-3; 1 Pr.)

7.17 d (H-5'; 1 Pr., J = 9.0)

7.6 d (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 9.0)

14. 4',5-Dihydroxy-3',6,7,8-tetramethoxy-flavon (XII)

100 mg 4'-Hydroxy-3',5,6,7,8-pentamethoxy-flavon (XI) wurden in 10 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Zu dieser Lösung gaben wir 2 g sublimiertes Aluminiumchlorid, in 10 ml absolutem Äther gelöst, und ließen 16 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann gossen wir die rotbraune Lösung in 20 ml verd. Salzsäure-Wasser (1:1) und erwärmten 5 Min. auf dem Dampfbad. Das ausgefallene Flavon wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 164 - 165° (Lit. 192°¹⁾). Ausbeute: 75 mg (78% d.Th.).

C₁₉H₁₈O₈ (374.3)

ber. C	60.97	H	4.48	4 OCH ₃	33.15
gef. C	61.1	H	4.49	4 OCH ₃	33.35

UV λ_{max} (log ε) 254 mμ (4.166), 281 mμ (4.238),
345 mμ (4.364)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.72 FeCl₃: braun

KMR-Spektrum, CDCl₃, TMS int.

3.9 - 4.18 m (OCH₃-3',6,7,8; 12 Pr.)

6.31 s (OH-4'; 1 Pr.)

6.56 s (H-3; 1 Pr.)

7.02 d (H-5'; 1 Pr., J = 9.0)

7.5 d (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 9.0)

offs. 500 Hz. 12.5 s (OH-5, 1 Pr.)

15. 3',6,7,8-Tetramethoxy-4',5-diacetoxy-flavon

Das aus XII nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode hergestellte Acetat wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 149 - 150°.

C₂₃H₂₂O₁₀ (458.42)

ber. C	60.26	H	4.83	4 OCH ₃	27.07
gef. C	60.69	H	4.81	4 OCH ₃	27.48

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 235 m μ (4.242) infl., 268 m μ (4.366)
315 m μ (4.325)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.78 UV: blau

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

2.33 - 2.55 d ($OCOCH_3$ -4',5; 6 Pr.)

3.88 - 4.2 m (OCH_3 -3',6,7,8; 12 Pr.)

6.59 s (H-3; 1 Pr.)

7.15 d (H-5'; 1 Pr., $J = 9.0$)

7.54 d (H-2', H-6'; 2 Pr., $J = 9.0$)

III. Synthese von 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon (XVII),
3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavon (XVIII), 5,7-Dihydroxy-
droxy-3,8-dimethoxy-flavon (XXIII) und 5,8-Dihydroxy-
3,7-dimethoxy-flavon (XXV)

1. 2,4,6-Trihydroxy- ω -methoxy-acetophenon (XIV)

In eine eisgekühlte Mischung von 82.5 g getrocknetem Phloroglucin und 93 g Methoxy-acetonitril in 400 ml wasserfreiem Äther wurde nach Zusatz von 20 g Zinkchlorid, das durch Schmelzen entwässert worden war, etwa 2 Stdn. lang ein starker Strom von trockenem Salzsäuregas eingeleitet. Nach 24stündigem Stehen unter Abschluß mit einem Calciumchloridrohr wurde erneut während 3 Stdn. Salzsäuregas eingeleitet. Nach weiteren 24 Stdn. wurde das entstandene Imoniumchlorid abfiltriert und mit Äther gewaschen. Die Hydrolyse zum Keton erfolgte durch 2stündiges Kochen mit 4 l Wasser, aus dem das Keton beim Erkalten ausfiel. Nach Umkristallisation aus Methanol-Wasser hellgelbe Kristalle vom Schmp. 190 - 192°. (Lit. 192°) 22). Ausbeute: 92 g (91% d.Th.).

2. 5,7-Dihydroxy-3-methoxy-flavon (XV)

4.0 g 2,4,6-Trihydroxy- ω -methoxy-acetophenon (XIV) und 18.4 g Benzoesäureanhydrid, gut verrieben, suspendierten wir in 10 ml Triäthylamin und erhitzen 1 Stde. bei 175° unter Rückfluß im Ölbad. Dann fügten wir 200 ml Methanol und 16 ml einer 60%igen Kalilauge zu und kochten 30 Min. unter Rückfluß. Das Methanol wurde anschließend im Vakuum abdestilliert. In das mit 160 ml Wasser versetzte Reaktionsgemisch wurde Kohlendioxyd bis zur Sättigung eingeleitet, wobei das Flavon ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewa-

schen. Gelbe Kristalle aus Äthanol vom Schmp. 290 - 292° (Lit. 299°)²⁰). Ausbeute: 5.3 g (92% d.Th.).

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über die Acetatverbindung. Schmp. 168 - 170°.

3. 5,7,8-Trihydroxy-3-methoxy-flavon (XVI)

10.0 g 5,7-Dihydroxy-3-methoxy-flavon (XV) wurden mit 9.8 g Kaliumhydroxyd in 80 ml Wasser gelöst. Im Verlauf von 1 Stde. tropften wir unter Rühren und Eiskühlung in die Lösung 9.6 g Kaliumperoxodisulfat in 260 ml Wasser zu. Nach 3stündigem Stehen wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und vom abgeschiedenen, nicht oxydierten Ausgangsprodukt abfiltriert. Das Filtrat wurde 4mal mit 30 ml Äther ausgeschüttelt, dann mit 15.0 g Natriumsulfit und 150 ml konz. Salzsäure versetzt und 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Während des Abkühlens schied sich das Oxydationsprodukt ab, das abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 244 - 248° (Lit. 245 - 247°)²¹). Ausbeute: 3.6 g (34% d.Th.). Die Reinigung erfolgte über das Acetat (XIX).

4. 3-Methoxy-5,7,8-triacetoxy-flavon (XIX)

Das 5,7,8-Trihydroxy-3-methoxy-flavon (XVI) wurde nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode acetyliert. Das Acetat wurde aus Methanol-Chloroform umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 206 - 208°.

5. 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon (XVII) ("Mono-methyl-gnaphaliin")

Zu einer Lösung von 400 mg 5,7,8-Trihydroxy-3-methoxy-flavon (XVI) in 20 ml trockenem Aceton und 350 mg

Dimethylsulfat gaben wir 2 g geglähtes Kaliumkarbonat und kochten 1 Stde. unter Rückfluß. Dann filtrierten wir vom Kaliumkarbonat ab und engten das Filtrat ein. Das ausgefallene Flavon wurde aus Äthanol-Chloroform umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 177 - 178°. Ausbeute: 390 mg (89% d.Th.).

$C_{18}H_{16}O_6$ (328.3)

ber. C 65.85 H 4.91 3 OCH_3 28.35

gef. C 65.80 H 5.10 3 OCH_3 28.39

UV λ_{max} (log ϵ) 283 m μ (4.501), 358 m μ (3.871)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.97 $FeCl_3$: braunschwarz

Polyamid/MÄ : R_f 0.75 UV : blauschwarz

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

3.9 - 4.01 t (OCH_3 -7,8,3; 9 Pr.)

6.45 s (H-6; 1 Pr.)

7.55 m (H-3', H-4', H-5'; 3 Pr., J = 10.0)

8.15 m (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 10.0)

offs. 500 Hz 12.4 s (OH-5, 1 Pr.)

6. 3,7,8-Trimethoxy-5-acetoxy-flavon

Das nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode hergestellte Acetat schmolz nach Umkristallisation aus Äthanol-Chloroform bei 157 - 158°.

$C_{20}H_{18}O_7$ (370.4)

ber. C 64.86 H 4.89 3 OCH_3 25.14

gef. C 65.15 H 5.07 3 OCH_3 25.78

UV λ_{max} (log ϵ) 213 m μ (4.444), 260 m μ (4.373),
304 m μ (4.112), 326 m μ (4.102)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.93 UV: blau

KMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

2.48 s (OCOCH_3 -5; 3 Pr.)

3.81 - 4.05 m (OCH_3 -7,8,3; 9 Pr.)

6.69 s (H-6; 1 Pr.)

7.49 m (H-3', H-4', H-5'; 3 Pr., $J = 9.0$)

8.12 m (H-2', H-6'; 2 Pr., $J = 9.0$)

7. 3,5-Dihydroxy-7,8-dimethoxy-flavon (XVIII) (für
"Gnaphaliin postulierte Struktur")

100 mg 5-Hydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon (XVII) wurden in 10 ml trockenem Benzol gelöst und mit 200 mg subl. Aluminiumchlorid versetzt. Es wurde 90 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Lösung färbte sich in dieser Zeit dunkelrot. Dann fügten wir 1 ml konz. Salzsäure und 10 ml Wasser hinzu, destillierten im Vakuum das Benzol ab und filtrierten den gelben Niederschlag ab. Der Niederschlag wurde in 20 ml Äther aufgenommen und solange mit einer 10%igen Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, bis die wässrige Phase farblos blieb. Die alkalische Phase enthielt quantitativ das weiter entmethylierte 3,5,8-Trihydroxy-7-methoxy-flavon. Die Ätherphase wurde eingeengt und das ausgefallene Flavon (XVIII) aus Äthanol-Chloroform umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. $204 - 205^\circ$. Ausbeute: 20 mg (20.5% d.Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (314.3)

ber. C 64.96 H 4.49 2 OCH_3 19.75

gef. C 65.10 H 4.94 2 OCH_3 20.24

UV λ_{max} (log ϵ) 272 m μ (4.391), 374 m μ (4.077)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.95 FeCl_3 : braun

Polyamid/MÄ : R_f 0.61 UV : gelbbraun

KMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

3.97 s (OCH_3 -7,8; 6 Pr.)

6.47 s (H-6; 1 Pr.)

6.72 s (OH-3; 1 Pr.)

7.53 m (H-3', H-4', H-5'; 3 Pr., $J = 15.0$)

8.25 m (H-2', H-6'; 2 Pr., $J = 15.0$)

offs. 500 Hz 11.58 s (OH-5; 1 Pr.)

8. 7,8-Dimethoxy-3,5-diacetoxy-flavon

Die Acetatverbindung wurde nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode hergestellt. Farblose Nadeln aus Äthanol-Chloroform vom Schmp. $214 - 216^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_8$ (398.4)

ber. C 63.32 H 4.55 2 OCH_3 15.50

gef. C 63.40 H 4.73 2 OCH_3 15.93

UV λ_{max} ($\log \epsilon$) 258 m μ (4.417), 304 m μ (4.121)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.9 UV: hellgelb

9. 3-Methoxy-5,8-diacetoxy-7-benzyloxy-flavon (XX)

400 mg 3-Methoxy-5,7,8-triacetoxy-flavon (XIX), in 20 ml trockenem Aceton gelöst, wurden mit 15 mg Kaliumjodid, 140 mg geglühtem Kaliumkarbonat und 130 mg Benzylchlorid unter Rühren und Rückfluß 10 Stdn. erhitzt. Nach dem Abfiltrieren der anorganischen Salze destillierten wir das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisierten den Rückstand aus Aceton-Chloroform. Farblose Nadeln vom Schmp. $235 - 237^\circ$. Ausbeute: 420 mg (94% d.Th.).

$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (474.5)

ber. C 68.35 H 4.67 OCH_3 6.54

gef. C 68.40 H 4.75 OCH_3 6.78

UV λ_{max} ($\log \epsilon$) 258 m μ (4.362), 308 m μ (4.942)
340 m μ (4.913)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.75 UV: rotgelb

10. 5,8-Dihydroxy-3-methoxy-7-benzyloxy-flavon (XXI)

420 mg 3-Methoxy-5,8-diacetoxy-7-benzyloxy-flavon (XX)
wurden in 15 ml Äthanol, 0.3 ml konz. Schwefelsäure
und 0.3 ml Wasser gelöst und 14 Stdn. unter Rückfluß
erhitzt. Aus Äthanol-Chloroform gelbe Nadeln vom
Schmp. 196 - 198°. Ausbeute: 340 mg (99% d.Th.).

$C_{23}H_{18}O_6$ (390.4)

ber. C 70.77 H 4.64 OCH_3 7.95

gef. C 70.70 H 4.72 OCH_3 8.21

UV λ $\max$ (log ϵ) 280 m μ (4.503), 373 m μ (4.677)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.92 $FeCl_3$: braun

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

3.89 a (OCH_3 -3; 3 Pr.)

5.22 s ($-OCH_2$ -7; 2 Pr.)

5.29 s (OH-8; 1 Pr.)

6.51 s (H-6; 1 Pr.)

7.42 s ($-C_6H_5$ -7; 5 Pr.)

7.48 m (H-3', H-4', H-5'; 3 Pr.)

8.17 m (H-2', H-6'; 2 Pr.)

offs. 500 Hz 12.2 s (OH-5; 1 Pr.)

11. 5-Hydroxy-3,8-dimethoxy-7-benzyloxy-flavon (XXII)

300 mg 5,8-Dihydroxy-3-methoxy-7-benzyloxy-flavon
(XXI) lösten wir in 30 ml trockenem Aceton, setzten
100 mg Dimethylsulfat und 110 mg geglühtes Kalium-
karbonat zu und erhitzten 3 Stdn. unter Rühren und
Rückfluß. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisier-
ten wir gelbe Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 164 -
165°. Ausbeute: 250 mg (80% d.Th.).

$C_{24}H_{20}O_6$ (404.4)

ber. C 71.27 H 4.98 2 OCH_3 15.35

gef. C 71.20 H 4.88 2 OCH_3 15.81

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 274 m μ (4.433), 357 m μ (3.878)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.97 FeCl_3 : braun

12. 3,8-Dimethoxy-5-acetoxy-7-benzyloxy-flavon

Die Verbindung XXII wurde nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode acetyliert. Farblose Nadeln aus Äthanol-Chloroform vom Schmp. 196 - 197°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (446.5)

ber. C 69.95 H 4.96 2 OCH_3 13.9

gef. C 69.80 H 4.83 2 OCH_3 13.9

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 260 m μ (4.449), 315 m μ (4.151)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.94 UV: blau

13. 5,7-Dihydroxy-3,8-dimethoxy-flavon (XXIII) (Gnaphaliin-Struktur "neu")

150 mg 5-Hydroxy-3,8-dimethoxy-7-benzyloxy-flavon (XXII) wurden in 30 ml Äthanol gelöst und mit Palladiumkohle unter Wasserstoffatmosphäre entbenzyliert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels kristallisierten wir aus Methanol-Wasser und erhielten gelbe Kristalle vom Schmp. 174 - 175°. Ausbeute: 105 mg (90% d.Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (314.3)

ber. C 64.96 H 4.49 2 OCH_3 19.75

gef. C 65.20 H 4.75 2 OCH_3 20.10

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 240 m μ (4.031) infl., 274 m μ (4.464)
355 m μ (3.842)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.86 FeCl_3 : braunschwarz

14. 3,8-Dimethoxy-5,7-Diacetoxy-flavon

Das nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode hergestellte Acetat wurde aus Methanol kristallisiert. Schmp. 137 - 138°.

$C_{21}H_{18}O_8$	(398.4)				
ber. C	63.32	H	4.55	2 OCH_3	15.50
gef. C	63.60	H	4.73	2 OCH_3	15.81

UV λ_{max} (log ϵ) 254 m μ (4.328), 300 m μ (4.097),
324 m μ (4.132)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.92 UV: blau

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

2.3 - 2.48 d ($OCOCH_3$ -5,7; 6 Pr.)

3.8 s (OCH_3 -3; 3 Pr.)

3.96 s (OCH_3 -7; 3 Pr.)

6.73 s (H-6; 1 Pr.)

7.49 m (H-3', H-4', H-5'; 3 Pr., J = 10.0)

8.07 m (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 10.0)

15. 3,7-Dimethoxy-5,8-diacetoxy-flavon (XXIV)

100 mg 3-Methoxy-5,7,8-triacetoxy-flavon (XIX), in 25 ml trockenem Aceton gelöst, wurden mit 200 mg geglühtem Kaliumkarbonat und 30 mg Dimethylsulfat 18 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Wir filtrierten von den anorganischen Salzen ab, engten das Filtrat im Vakuum ein und erhielten aus Chloroform-Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 231 - 232°. Ausbeute: 32 mg (33% d.Th.).

$C_{21}H_{18}O_8$	(398.4)				
ber. C	63.32	H	4.55	2 OCH_3	15.50
gef. C	63.05	H	4.59	2 OCH_3	15.75

UV λ_{max} (log ϵ) 253 m μ (4.303), 310 m μ (4.138)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.82 UV: dunkelblau

KMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

2.4 - 2.5 d (OCOCH_3 -5,8; 6 Pr.)

3.8 s (OCH_3 -3; 3 Pr.)

3.96 s (OCH_3 -7; 3 Pr.)

6.69 s (H-6; 1 Pr.)

7.47 m (H-3', H-4', H-5'; 3 Pr., $J = 9.0$)

7.94 m (H-2', H-6'; 2 Pr., $J = 9.0$)

16. 5,8-Dihydroxy-3,7-dimethoxy-flavon (XXV) ("Achyrolin")

Die Hydrolyse des 3,7-Dimethoxy-5,8-diacetoxy-flavons (XXIV) erfolgte durch 12stündiges Kochen unter Rückfluß in 15 ml Äthanol, 5 ml Chloroform, 0.3 ml konz. Schwefelsäure und 0.3 ml Wasser. Gelbe Nadeln aus Äthanol vom Schmp. $216 - 218^\circ$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (314.3)

ber. C 64.96 H 4.49 2 OCH_3 19.75

gef. C 64.90 H 4.65 2 OCH_3 20.14

UV λ_{max} ($\log \epsilon$) 279 m μ (4.496), 372 m μ (3.687)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.75 FeCl_3 : braunschwarz

IV. Synthese von 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'-methoxy-flavon
(XXXI) (4'-Methyl-gossypetin) und 3,3',4',5,8-Penta-
hydroxy-7-methoxy-flavon (XXXV) (7-Methyl-gossypetin)

1. 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzaldehyd

61 g Isovanillin wurden in 120 ml Äthanol gelöst und mit 24 g Kaliumhydroxyd in 24 ml Wasser versetzt. Die Lösung erhitzen wir unter Rückfluß auf dem Dampfbad und tropften langsam 52.4 g Benzylchlorid zu. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stdn. weitergekocht. Anschließend wurde vom ausgefallenen Kaliumchlorid abfiltriert und das Filtrat mit 300 ml Wasser versetzt. Das hierbei abgeschiedene feste Reaktionsprodukt filtrierten wir ab und kristallisierten es aus Methanol-Wasser um. Weiße Kristalle vom Schmp. 60 - 62° (Lit. 62 - 63°)³⁶⁾³⁹⁾. Ausbeute: 74 g (76% d.Th.).

2. 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäure³⁷⁾⁴²⁾

In eine kochende Mischung von 40 g Benzyloxy-isovanillin, 64 g Silbernitrat und 300 ml Wasser tropften wir langsam 100 ml einer 40%igen Natronlauge und erhitzen 1 Stde. unter Rückfluß. Das ausgefallene Silber wurde abfiltriert, mit Wasser gut ausgewaschen und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Der weiße Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 177° (Lit. 177 - 178°)³⁹⁾⁴²⁾. Ausbeute: 38 g (89% d.Th.).

3. 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäurechlorid

40 g 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäure wurden mit 60 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt, bis eine klare Lösung eintrat.

Die Hauptmenge des Thionylchlorids wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit wasserfreiem Benzol zur Trockene eingeengt. Das Säurechlorid blieb als farbloses kristallines Pulver zurück. Schmp. 75°. Ausbeute: 44 g.

4. 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäureanhydrid³⁸⁾

44 g 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäurechlorid wurden mit 73 ml Pyridin auf dem Dampfbad bis zur Lösung erwärmt. Die Lösung wurde in ein Gemisch von 150 ml Eiswasser und 73 ml konz. Salzsäure gegossen und der abfiltrierte Niederschlag im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das Anhydrid wurde aus trockenem Benzol kristallisiert. Schmp. 155 - 156° (Lit. 156°³⁹⁾). Ausbeute: 37 g (93% d.Th.).

5. 5,7-Dihydroxy-3,4'-dimethoxy-3'-benzyloxy-flavon (XXVI)

2.25 g 2,4,6-Trihydroxy- ω -methoxy-acetophenon (XIV) und 12.9 g 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäureanhydrid wurden gut verrieben, mit 5 ml Triäthylamin versetzt und 2 Stdn. bei 150° unter Rückfluß im Ölbad erhitzt. In die Schmelze trugen wir 50 ml Äthanol und 8 ml 60%ige Kalilauge ein und erwärmten 30 Min. auf dem Dampfbad unter Rückfluß. Das Äthanol wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst. In die Lösung wurde Kohlendioxyd bis pH 8 eingeleitet. Das Flavon wurde aus der wässrigen Lösung mit Äthylacetat erschöpfend ausgeschüttelt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über die Acetatverbindung. Wir lösten diese in Methanol-Chloroform (3:1) und hydrolysierten in der Wärme mit 15%iger Salzsäure. Nach dem Erkalten und Abdestillieren des Chloroforms fiel das Flavon aus. Gelbe Kristalle aus Äthanol vom Schmp. 208 - 211° (Lit. 211 - 212°⁴⁰⁾). Ausbeute: 3 g (63% d.Th.).

6. 3,4'-Dimethoxy-5,7-diacetoxy-3'-benzyloxy-flavon

Das nach der Acetanhydrid-Natriumacetat-Methode hergestellte Acetat wurde aus Äthanol-Chloroform umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 151 - 152°.

7. 5,7,8-Trihydroxy-3,4'-dimethoxy-3'-benzyloxy-flavon

(XXVII)

1.2 g 5,7-Dihydroxy-3,4'-dimethoxy-3'-benzyloxy-flavon (XXVI) wurden mit 0.82 g Kaliumhydroxyd in 8 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung tropften wir langsam unter Eiskühlung 0.78 g Kaliumperoxodisulfat in 24 ml Wasser zu. Die Mischung, die sich allmählich dunkelbraun färbte, ließen wir über Nacht stehen (ca. 12 Std.). Dann wurde unter Eiskühlung gegen Kongorot-Papier mit konz. Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abfiltriert und mit 450 ml Eiswasser gewaschen. Das Filtrat wurde 2mal mit Äther ausgeschüttelt, mit 1.5 g Natriumsulfit, 15 ml konz. Salzsäure und 100 ml Äthylmethylketon versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Äthylmethylketon wurde abgetrennt, die wässrige Phase mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, und die vereinigten organischen Auszüge wurden im Vakuum eingeengt. Rohausbeute: 310 mg (25% d.Th.). Das Rohprodukt wurde über das Acetylderivat gereinigt. Die Hydrolyse erfolgte in einem Gemisch von 30 ml Äthanol, 0.3 ml konz. Schwefelsäure und 0.3 ml Wasser durch 14stündiges Erhitzen unter Rückfluß. Das nach dem Abkühlen ausgefallene Flavon kristallisierte aus Methanol-Wasser in gelben Kristallen vom Schmp. 211 - 212°.

$C_{24}H_{20}O_8$ (436.4)

ber. C	66.05	H	4.61	2 OCH_3	14.22
gef. C	65.90	H	4.66	2 OCH_3	14.51

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 230 m μ (4.368) infl., 256 m μ (4.199) infl.,
271 m μ (4.292), 320 m μ (4.220)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.55 $FeCl_3$: braunschwarz
Polyamid/MÄ: R_f 0.53 $FeCl_3$: braun UV: schwarz

8. 3,4'-Dimethoxy-5,7,8-triacetoxy-3'-benzyloxy-flavon
(XXVIII)

Das mit Acetanhydrid und Natriumacetat in üblicher Weise hergestellte Triacetat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äthanol-Chloroform bei 203 - 204°.

$C_{30}H_{26}O_{11}$ (562.5)

ber. C 64.05 H 4.65 2 OCH_3 11.03

gef. C 64.40 H 4.59 2 OCH_3 11.86

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 205 m μ (4.703), 249 m μ (4.369)
268 m μ (4.163) infl., 245 m μ (4.278)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.7 UV: violett

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

2.3 - 2.5 m ($OCOCH_3$ -5,7,8; 9 Pr.)

3.63 s (OCH_3 -3; 3 Pr.)

3.97 s (OCH_3 -4'; 3 Pr.)

5.21 s ($-OCH_2$ -3'; 2 Pr.)

6.94 s (H-6; 1 Pr.)

7.01 d (H-5'; 1 Pr., J = 9.0)

7.41 m ($-C_6H_5$ -3'; 5 Pr.)

7.59 d (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 9.0)

9. 3,4'-Dimethoxy-5,8-diacetoxy-3',7-dibenzyloxy-flavon
(XXIX)

Zu einer Lösung von 200 mg 3,4'-Dimethoxy-5,7,8-triacetoxy-3'-benzyloxy-flavon (XXVIII) in 30 ml trockenem Aceton und 46 mg Benzylchlorid gaben wir 150 mg

geglühtes Kaliumkarbonat, 10 mg Kaliumjodid und erhitzten 24 Stdn. unter Rühren und Rückfluß. Wir filtrierten dann von den anorganischen Salzen ab und engten das Filtrat im Vakuum ein. Farblose Nadeln aus Chloroform-Methanol vom Schmp. 234 - 235⁰. Ausbeute: 170 mg (79% d.Th.).

$C_{35}H_{30}O_{10}$ (610.6)
 ber. C 68.84 H 4.95
 gef. C 68.70 H 4.77

UV λ_{max} (log ϵ) (Dioxan) 249 m μ (4.421),
 342 m μ (4.318)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.84 UV: blau

10. 5,8-Dihydroxy-3,4'-dimethoxy-3',7-dibenzyloxy-flavon
 (XXX)

150 mg 3,4'-Dimethoxy-5,8-diacetoxy-3',7-dibenzyloxy-flavon (XXIX) wurden in 15 ml Äthanol, 10 ml Chloroform, 0.3 ml konz. Schwefelsäure und 0.3 ml Wasser gelöst und 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 166 - 167⁰. Ausbeute: 120 mg (92% d.Th.).

$C_{31}H_{26}O_8$ (526.5)
 ber. C 70.71 H 4.97 2 OCH₃ 11.78
 gef. C 71.0 H 5.05 2 OCH₃ 11.72

UV λ_{max} (log ϵ) 258 m μ (4.262), 281 m μ (4.361)
 334 m μ (4.183)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.81 FeCl₃: braunschwarz

11. 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'-methoxy-flavon (XXXI)
 (4'-Methyl-gossypetin)

100 mg 5,8-Dihydroxy-3,4'-dimethoxy-3',7-dibenzyloxy-flavon (XXX) wurden in 20 ml trockenem Benzol gelöst,

mit 200 mg subl. Aluminiumchlorid versetzt und 3 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Dann fügten wir 1 ml konz. Salzsäure und 10 ml Wasser zu, destillierten im Vakuum das Benzol ab und filtrierten den Niederschlag ab. Gelbe Kristalle aus Methanol-Wasser vom Schmp. 274 - 275°. Ausbeute: 50 mg (79% d.Th.).

$C_{16}H_{12}O_8$ (332.3)

ber. C	57.83	H	3.64	OCH_3	9.33
gef. C	58.30	H	4.20	OCH_3	9.68

UV λ_{max} (log ϵ) 260 m μ (4.286), 278 m μ (4.293),
335 m μ (4.132), 383 m μ (4.120)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.29 $FeCl_3$: braunschwarz
Polyamid/MÄ : R_f 0.35 $FeCl_3$: blauschwarz

12. 4'-Methoxy-3,3',5,7,8-pentaacetoxy-flavon

Das nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode aus 3,3',5,7,8-Pentahydroxy-4'-methoxy-flavon (XXXI) hergestellte Acetat kristallisierte aus Methanol-Chloroform. Farblose Kristalle vom Schmp. 208 - 210°.

$C_{26}H_{22}O_{13}$ (542.5)

ber. C	57.57	H	4.08	OCH_3	5.72
gef. C	57.40	H	4.30	OCH_3	6.32

UV λ_{max} (log ϵ) 256 m μ (4.246) infl., 320 m μ (4.318)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.54 UV: blau

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

2.28 - 2.47 m ($OCOCH_3$ -3,3',5,7,8; 15 Pr.)

3.88 s (OCH_3 -4'; 3 Pr.)

6.91 s (H-6; 1 Pr.)

7.0 m (H-5'; 1 Pr., J = 10.0)

7.45 m (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 10.0)

13. 3,3',4',5,7,8-Hexahydroxy-flavon (XXXII) (Gossypetin)

100 mg 3,4'-Dimethoxy-5,7,8-triacetoxy-3'-benzyloxy-flavon (XXVIII) wurden in 2 g geschmolzendem Pyridin-hydrobromid gelöst und unter Rühren mit einem Glasstab 3 Min. auf dem Drahtnetz erhitzt. Nach dem Abkühlen der Schmelze verdünnten wir mit 20 ml Eiswasser, filtrierten den Niederschlag ab und trockneten ihn im Vakuumexsikkator. Schmp. 303 - 305° (Lit. 310 - 314°)⁴³). Ausbeute: 50 mg (89% d.Th.).

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.15 $FeCl_3$: dunkeloliv
Polyamid/MÄ : R_f 0.19 $FeCl_3$: blauschwarz

14. 3,3',4',5,7,8-Hexaacetoxy-flavon (XXXIII)

Das Acetat wurde nach der Essigsäureanhydrid-Natrium-acetat-Methode hergestellt und aus Chloroform-Methanol kristallisiert. Schmp. 229 - 230° (Lit. 229 - 230°)⁴³).

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.62 UV: gelb

15. 7-Methoxy-3,3',4',5,8-pentaacetoxy-flavon (XXXIV)

40 mg 3,3',4',5,7,8-Hexaacetoxy-flavon (XXXIII) wurden in 20 ml trockenem Aceton und 9 mg Dimethylsulfat gelöst, mit 100 mg geglühtem Kaliumkarbonat versetzt und 20 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Wir filtrierten dann von den anorganischen Salzen ab und engten das Filtrat im Vakuum ein. Farblose Kristalle aus Chloroform-Methanol vom Schmp. 215 - 217°. Ausbeute: 25 mg (65% d.Th.).

$C_{26}H_{22}O_{13}$ (542.5)

ber. C	57.57	H	4.08	OCH_3	5.72
gef. C	57.75	H	4.09	OCH_3	6.10

UV λ_{max} (log ϵ) 257 m μ (4.357), 304 m μ (4.240)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.74 UV: blau

KMR-Spektrum, CDCl_3 , TMS int.

2.3 - 2.5 m (OCOCH_3 -3,3',4',5,8; 15 Pr.)

3.94 s (OCH_3 -7; 3 Pr.)

6.79 s (H-6; 1 Pr.)

7.38 m (H-5'; 1 Pr., $J = 10.0$)

7.67 m (H-2', H-6'; 2 Pr., $J = 10.0$)

16. 3,3',4',5,8-Pentahydroxy-7-methoxy-flavon (XXXV)

(7-Methyl-gossypetin, "Ranupenin")

50 mg 7-Methoxy-3,3',4',5,8-pentaacetoxy-flavon (XXXIV)

wurden in 5 ml Äthanol, 5 ml Chloroform, 0.1 ml konz.

Schwefelsäure und 0.1 ml Wasser gelöst und 48 Stdn.

unter Rückfluß erhitzt. Aus Methanol-Wasser gelbe Kristalle vom Schmp. $303 - 305^{\circ}$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_8$ (332.3)

ber. C 57.83 H 3.64

gef. C 57.40 H 3.98

UV λ_{max} (log ϵ) 260 m μ (4.330), 275 m μ (4.259) infl.,
342 m μ (4.122), 390 m μ (4.275)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.34

FeCl_3 : olivgrün

Polyamid/MÄ : R_f 0.33

FeCl_3 : blauschwarz

V. Synthese von 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavon

1. 2'-Hydroxy-3',4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon (XXXVI)

1.1 g 2-Hydroxy-3,4,5,6-tetramethoxy-acetophenon (VII) und 600 mg Anisaldehyd wurden in 15 ml Äthanol gelöst. In die eisgekühlte Lösung tropften wir langsam 15 ml einer 60%igen Kalilauge. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 14 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt. Unter Eiskühlung wurde es mit konz. Salzsäure angesäuert und mit 100 ml Wasser verdünnt. Das Äthanol destillierten wir im Vakuum ab, filtrierten das ausgefallene Chalkon ab und kristallisierten aus Methanol um. Schmp. 89 - 91° (Lit. 91 - 92°)⁴⁶). Ausbeute: 980 mg (62% d.Th.).

2. 3-Hydroxy-4',5,6,7,8-pentamethoxy-flavon (XXXVII)

300 mg 2'-Hydroxy-3',4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon (XXXVI) wurden in 3.45 ml Äthanol und 0.72 ml einer 17%igen Wasserstoffsuperoxydlösung gelöst. In die leicht siedende Lösung tropften wir innerhalb von 15 Minuten 4.2 g einer 6.6%igen Natronlauge. Das Reaktionsgemisch blieb 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Anschließend verdünnten wir mit 20 ml Wasser und leiteten in die Lösung 30 Minuten lang Kohlendioxyd bis zur Sättigung ein. Hierbei fiel das gelbe Flavon amorph aus. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. 147 - 148°. Ausbeute: 60 mg (19% d.Th.).

$C_{20}H_{20}O_8$ (388.4)

ber. C	61.85	H	5.19	5 OCH ₃	39.95
gef. C	62.85	H	5.38	5 OCH ₃	40.17

UV λ_{max} (log ϵ) 260 m μ (2.326), 362 m μ (2.318)

DC: Kieselgel/BPA: R _f	0.77	UV: gelbe Fluoreszenz
Polyamid/MÄ : R _f	0.75	FeCl ₃ : blauschwarz

3. 4',5,6,7,8-Pentamethoxy-3-acetoxy-flavon

Das nach der Acetanhydrid-Natriumacetat-Methode hergestellte Acetat wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 130 - 131⁰.

C₂₂H₂₂O₉ (430.4)

ber. C	61.39	H	5.15	5 OCH ₃	36.05
gef. C	61.70	H	5.06	5 OCH ₃	35.91

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 267 m μ (4.299), 324 m μ (4.356)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.82 UV: gelb

KMR-Spektrum, CDCl₃, TMS int.

2.4 s (OCOCH₃-3; 3 Pr.)

3.9 - 4.2 m (OCH₃-4',5,6,7,8; 15 Pr.)

7.08 d (H-3', H-5'; 2 Pr., J = 9.0)

7.92 d (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 9.0)

4. 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavon (XXXVIII)

100 mg 3-Hydroxy-4',5,6,7,8-pentamethoxy-flavon (XXXVII) wurden in 10 ml Nitrobenzol gelöst, mit 200 mg Aluminiumchlorid versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Nitrobenzol mit Petroläther vollständig digeriert und der Rückstand mit 10 ml 2 n Salzsäure 15 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Erkalten schüttelten wir das ausgefallene Flavon mit Äther aus. Die Ätherphase wurde nun solange mit 10%iger Natriumbikarbonatlösung ausgeschüttelt, bis die Natriumbikarbonatlösung farblos blieb und dann mit 10%iger Natriumkarbonatlösung extrahiert. Nach vorsichtigem Ansäuern der Natriumkarbonatlösung fiel das Flavon aus. Es wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 165 - 166⁰. Ausbeute: 55 mg (57% d.Th.).

$C_{19}H_{18}O_8$ (374.4)

ber. C	60.96	H	4.85	4 OCH_3	33.16
gef. C	60.60	H	4.95	4 OCH_3	32.65

UV λ_{max} (log ϵ) 258 m μ (4.185), 274 m μ (4.246),
(Äthanol) 338 m μ (4.208), 379 m μ (4.179)

DC: Polyamid/MÄ: R_f 0.66 $FeCl_3$: blauschwarz

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

3.88 - 4.18 m (OCH_3 -4', 6, 7, 8; 12 Pr.)

6.7 s (OH-3; 1 Pr.)

7.08 d (H-3', H-5'; 2 Pr., J = 9.0)

8.25 d (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 9.0)

5. 4',6,7,8-Tetramethoxy-3,5-diacetoxy-flavon

Das nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode aus 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavon (XXXVIII) hergestellte Acetat wurde aus Äthylacetat-Hexan kristallisiert. Schmp. 146 - 147°.

$C_{24}H_{22}O_{10}$ (470.4)

ber. C	61.27	H	4.71
gef. C	61.40	H	4.90

UV λ_{max} (log ϵ) 263 m μ (4.307), 324 m μ (4.422)
(Äthanol)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.89 UV: violett

VI. Synthese von 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetramethoxy-flavon
(XXXX)

1. 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetramethoxy-flavon (XXXX)

300 mg synthetisches Jacein (4',5,7-Trihydroxy-3,3',6-trimethoxy-flavon-7-mono- β -D-glucosid) (XXXIX) wurden in 30 ml trockenem Aceton mit 75 mg Dimethylsulfat und 1 g geglühtem Kaliumkarbonat 10 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Wir filtrierten von den anorganischen Salzen ab und wuschen mit Aceton nach. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit 15 ml Methanol und 15 ml 20%ige Salzsäure versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser schied sich das Flavon ab. Es wurde abfiltriert und aus Äthanol-Chloroform umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 152 - 153⁰. Ausbeute: 110 mg (55% d.Th.).

C₁₉H₁₈O₈ (374.35)

ber. C	60.96	H	4.84	4 OCH ₃	33.16
gef. C	60.85	H	4.80	4 OCH ₃	33.07

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 254 m μ (4.233), 272 m μ (4.210),
348 m μ (4.315)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.68 FeCl₃: braunschwarz

KMR-Spektrum, CDCl₃, TMS int.

3.83 - 4.11 m (OCH₃-3,3',4',6; 12 Pr.)

6.57 s (H-8; 1 Pr.)

7.0 d (H-5'; 1 Pr., J = 10.0)

7.75 d (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 10.0)

offs. 500 Hz 13.1 s (OH-5; 1 Pr.)

2. 3,3',4',6-Tetramethoxy-5,7-diacetoxy-flavon

Das nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode aus 5,7-Dihydroxy-3,3',4',6-tetramethoxy-flavon (XXXX) hergestellte Acetat kristallisierte aus Äthanol-Chloroform. Farblose Kristalle vom Schmp. 177 - 178°.

C₂₃H₂₂O₁₀ (458.4)

ber. C	60.26	H	4.83	4 OCH ₃	27.07
gef. C	60.70	H	4.80	4 OCH ₃	26.43

UV λ_{max} (log ε) 249 mμ (4.396), 341 mμ (4.355)

DC: Kieselgel/BPA: R_f 0.74 UV: blau

KMR-Spektrum, CDCl₃, TMS int.

2.35 s (OCOCH₃-7; 3 Pr.)

2.52 s (OCOCH₃-5; 3 Pr.)

3.78 - 4.0 m (OCH₃-3,3',4',6; 12 Pr.)

7.0 m (H-5'; 1 Pr., J = 10.0)

7.27 s (H-8; 1 Pr.)

7.73 m (H-2', H-6'; 2 Pr., J = 10.0)

D. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) J.PINKAS, D.LAVIE, M.CHORIN, *Phytochemistry* 7, 169 (1968)
- 2) L.FARKAS, M.NOGRADI, Z.ZUBOVICS, *Acta Chim.Acad.Sci.Hung.* 52, 301 (1967)
- 3) R.RAO, S.A.TELANG, T.M.NAIR, *Ind.J.Chem.* 2, 431 (1964)
- 4) W.BAKER, *J.chem.Soc.(London)* 1381 (1933); 1953 (1934)
- 5) H.S.MAHAL, K.VENKATARAMAN, *J.chem.Soc.(London)* 1767 (1934); 868 (1935)
- 6) L.FARKAS, A.MAJOR, J.STRELISKY, *Chem.Ber.* 96, 1684 (1963)
- 7) W.BAKER, *J.chem.Soc.(London)* 662 (1941)
- 8) C.GRAEBE, H.HESS, *Liebigs Ann.Chem.* 340, 238 (1905)
- 9) S.HATTORI, *Acta Phytochim.* 5, 219 (1937)
- 10) K.ELBS, *J.pr.Chem.* 48, 179 (1893)
- 11) W.BAKER, N.C.BROWN, *J.chem.Soc.(London)* 2303 (1948)
- 12) J.FORREST, V.PETROV, *J.chem.Soc.* 2340 (1950)
- 13) R.G.R.BACON, *Sci.Proc.Roy.Dublin Soc.* 27, 177 (1956)
- 14) Z.HORII, *J.pharm.Soc.Japan* 60, 614, Abstracts 246 (1940)
- 15) L.FARKAS, M.NOGRADI, J.STRELISKY, *Chem.Ber.* 99, 3218 (1966)
- 16) H.PACHECO, A.GROUILLER, *Bull.Soc. Chim.France* 783 (1965)
- 17) R.MANI, K.VENKATARAMAN, *J.Sci.Ind.Res.(India)* 21 B, 477 (1962)
- 18) R.ROBINSON, K.TSENG, *J.chem.Soc.(London)* 1004 (1938)
- 19) R.HÄNSEL, D.OHLENDORF, *Tetrahedron Letters (London)* 8, 431 (1969)
- 20) J.KALFF, R.ROBINSON, *J.chem.Soc.(London)* 127, 181 (1925)
- 21) V.RAO, T.R.SESHADRI, *Proc.Ind.Acad.Sci.* 25A, 417 (1947)
- 22) K.SLATER, H.STEPHEN, *J.chem.Soc.(London)* 117, 316 (1920)
- 23) R.KUHN, I.LÖW, *Chem.Ber.* 77, 196 (1944)
- 24) J.ALLAN, R.ROBINSON, *J.chem.Soc.(London)* 125, 2192 (1925)
- 25) R.HÄNSEL, Prof.Dr., Privatmitteilung, Freie Universität Berlin
- 26) M.KRISHNAMURTI, T.R.SESHADRI, P.R.SHANKARAN, *Tetrahedron (London)* 22, 941 (1966)
- 27) L.JURD, *J.Amer.chem.Soc.* 80, 5531 (1958)
- 28) V.B.MAHESH, S.NEELAKANTAN, T.R.SESHADRI, *J.Sci.Ind.Res. (India)* 15B, 287 (1956)
- 29) J.ALGAR, J.P.FLYNN, *Proc.Roy,Irish Acad.* 42B, 1 (1934)
- 30) T.OYAMADA, *Bull.chem.Soc.Japan* 10, 182 (1935)
- 31) T.OYAMADA, *J.chem.Soc.Japan* 55, 1256 (1934)
- 32) L.JURD, *J.org.Chemistry* 27, 1294 (1962)
- 33) I.Urschler, *Phyton (Austria)* 13, 15 (1968)
- 34) R.RÜGER, *Dissertation München* (1969)
- 35) A.ULUBELEN, Prof.Dr., Privatmitteilung, Universität Istanbul
- 36) K.W.MERZ, J.PINK, *Arch.Pharm.* 289, 347 (1956)
- 37) H.HEY, L.LOBO, *J.chem.Soc.(London)* 2251 (1954)
- 38) A.VOGEL, *Pract.org.Chem.* 3rd.Ed., Longmans 1959, S. 794
- 39) A.LOVECY, R.ROBINSON, S.SUGASAWA, *J.chem.Soc.* 817 (1930)
- 40) E.KING, T.I.KING, K.SELLARS, *J.chem.Soc.(London)* 92 (1952)

- 41) G.PERKIN, J.chem.Soc.(London) 103, 650 (1913)
- 42) W.GOPINATH, R.GOVINDACHARI, N.VISWANATHAN, Chem.Ber. 92, 1657 (1959)
- 43) A.PERKIN, J.chem.Soc.(London) 650 (1927)
- 44) T.MABRY, K.MARKHAM, M.THOMAS, The Systematic Identification of Flavonoids, Springer-Verlag Berlin, 1970, S. 38
- 45) W.HERZ, Prof.Dr., Privatmitteilung, Universität Tallahassee/Florida, USA
- 46) A.BELLINO, P.VENTURELLA, S.CUSMANO, Ann.Chim.(Rome) 52, 795 (1962)
- 47) J.SEHGAL, T.R.SESHADRI, K.VADEHRA, Proc.Ind.Acad.Sci. 42A, 252 (1955)
- 48) L.HÖRHAMMER, H.WAGNER, H.RÖSLER, E.GRAF, L.FARKAS, Chem.Ber. 97, 2857 (1964); 98, 548 (1965)
- 49) L.FARKAS, L.HÖRHAMMER, H.WAGNER, H.RÖSLER, R.GURNIAK, Chem.Ber. 97, 610 (1964); 1666 (1964)
- 50) V.D.N.SASTRI, T.R.SESHADRI, Proc.Ind.Acad.Sci. 23A, 273 (1946)
- 51) T.A.GEISSMAN, The Chemistry of Flavonoid Compounds, Pergamon Press London, 1962, S. 427
- 52) K.FUKUI, T.MATSUMOTO, S.NAKAMURA, M.NAKAYAMA, T.HORIE, Experientia 24, 108 (1968)

L E B E N S L A U F

Am 1. November 1940 wurde ich, Gerhard Maurer, als Sohn des Apothekers Dr. Wilhelm Maurer und seiner Ehefrau Senta, geb. Roessle, in Ulm geboren.

Nach dem Besuch von 4 Jahren Volksschule und 9 Jahren Real-Gymnasium in Ulm legte ich 1960 die Reifeprüfung ab. Meine zweijährige Praktikantenzeit leistete ich in der Karlstor-Apotheke, Heilbronn/Neckar, ab. Anschließend begann ich mit dem Studium an der Universität Freiburg/Schweiz, setzte es in Erlangen fort und legte nach vorübergehendem Studienaufenthalt in Innsbruck im Januar 1968 mein Staatsexamen ab. Als Kandidat war ich in der Alten Apotheke in Bremerhaven beschäftigt.

Mit vorliegender Arbeit begann ich im September 1968 unter der Leitung von Professor Dr. H. Wagner. Sie wurde im Oktober 1970 abgeschlossen.

